

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1956

N°
884

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

CHEVALIER JEAN-CLAUDE

Né le 29 Octobre 1927 à JEUMONT (Nord)

Présentée et soutenue publiquement le 11 Juillet 1956

**PROPRIÉTÉS PHYSIOLOGIQUES DE LA NICOSCORBINE
SON ACTION SUR L'INTOXICATION BENZÉNIQUE LÉGÈRE**

Président : M. Jean VERNE, Professeur

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1956

N° _____

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

CHEVALIER JEAN-CLAUDE

Né le 29 Octobre 1927 à JEUMONT (Nord)

Présentée et soutenue publiquement le 11 Juillet 1956

**PROPRIÉTÉS PHYSIOLOGIQUES DE LA NICOSCORBINE
SON ACTION SUR L'INTOXICATION BENZÉNIQUE LÉGÈRE**

Président : M. Jean VERNE, Professeur

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552423_0005

DOYEN HONORAIRE :
M. BAUDOUIN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BAUDOUIN, BRINDEAU, CADENAT, CARNOT, CHABROL,
CHEVASSU, CHIRAY, CLERC, DELBET, GOUGEROT (H.), GUILLAIN,
HARVIER, LAUBRY, LEMAITRE, LEMIERRE, LHERMITTE, LIAN,
LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT, MULON, OLIVIER (E.),
OMBREDANNE, SANNIE, SEZARY, TANON.

DOYEN : _____ Léon BINET
Membre de l'Institut.

ASSESSEUR : _____ Jean VERNE.

I.- PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie pathologique	DELARUE (A.)
Bactériologie	GASTINEL (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	N...
Cancérologie médicale et sociale	HUGUENIN (R.)
Carcinologie	OBERLING (C.)
Chimie médicale	N ...
	(Hôtel-Dieu
	(Broussais
Cliniques chirurgicales	{ D'ALLAINES (F.)
	{ MONDOR (H.)
	{ QUENU (J.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERLE D'AUBIGNE (R.)
Clinique de cardiologie	DONZELOT (E.)
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie	FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie pleuro- pulmonaire	MONOD (R.)

...and the ...

Clinique de la tuberculose	BERNARD (E.)	
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D.)	
Clinique de puériculture	LELONG (M.)	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R.)	
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER (P.)	
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T.)	
Clinique des maladies des enfants	DEBRE (R.)	
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P.)	
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J.)	
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO (P.)	
	(Hôtel-Dieu	BENARD (H.)
Cliniques médicales	(Bichat	LAROCHE (G.)
	(Cochin	MOREAU (R.)
	(Broussais	DE GENNES (L.)
Clinique médicale d'hydro-climato- logie thérapeutique	JUSTIN-BESANÇON (L.)	
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALIERY-RADOT (L.)	
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition	BOULIN (R.)	
	(Tarnier	LANTUEJOUL (P.)
Cliniques obstétricales	(Baudelocque	LEVY-SOLAL (E.)
	(Port-Royal	LACOMME (M.)
Clinique ophtalmologique	VELTER (E.)	
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN (A.)	
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires (chaire à titre personnel)	RICHET (C.)	
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER (C.)	
Clinique rhumatologique et sociale	COSTE (F.)	
Clinique stomatologique	DECHAUME (M.)	
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE (J.)	
Clinique thérapeutique médicale	TEMAIRE (A.)	
Clinique urologique	FEY (B.)	
Embryologie	GIROUD (A.)	
Génétique	LAMY (M.)	
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MOUQUIN (M.)	
Histologie	VERNE (J.)	
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA (J.)	
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (C.)	
Médecine du Travail	DESCOILLE (H.)	
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)	

MM.

Parasitologie et histoire naturelle médicale	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	MENEGAUX (G.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	TENEGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel)	MERKIEN (F.P.)
Pathologie médicale	BARIEY (M.)
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (J.)
Pédiatrie sociale	MARIE (J.)
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD (R.)
Physico-chimie médicale (Chaire à titre personnel)	DOGNON (A.)
Physiologie	BINET (L.)
Physique médicale	STROHL (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	MOULONGUET (P.)
Thérapeutique	TURPIN (R.)

II. - PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

MM.

Anatomie	{ DEBEYRE (J.) DELMAS (A.) Pr. s. ch.
	{ N... GAUTHIER-VILLARS
Anatomie pathologique	{ (Mlle P.) Pr. s. ch. (BUSSEY (F.) (GOUYGOU (C.)
Bactériologie	{ FASQUELIE (R.) (NEVOT (A.)
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Chimie médicale	(ETTORI (J.) Pr. s. ch. (JAYIE (M.F.) Pr. s. ch. (SCHAPIRA (G.)
Dermato-syphiligraphie	DUIERRAT (F.)
Histologie	(BULLIARD (H.) Pr. s. ch. (COUJARD (R.)
	{ N... DEBRAY (C.)
Hydrologie	(BOYER (J.)
Hygiène	(DEPARIS (M.)
	(DEROBERT (L.)
Médecine légale et du travail	(GAUTIER (M.)
	(HADENGUE (A.)
Neurochirurgie	DAVID (M.)

Neurologie	MM. (SEZE (S. de) (GRASSET (J.) (LEPAGE (F.) (MAYER (M.) (MERGER (R.) (MORIN (P.) (RAVINA (J.) (VARANGOT (J.)
Obstétrique	(OFFRET (G.) (DESVIGNES (P.)
Ophtalmologie	(JUDET (R.)
Orthopédie	(HALPHEN (E.) Pr.s.ch.
Oto-rhino-laryngologie	(AUBRY (M.) (MADURO (R.)
Parasitologie	(BRUMPT (L.) (CHABAUD (A.) (ABOULKER (P.) (BAUMANN (J.) (GOSSET (J.) (HUGUIER (J.) (LAURENCE (G.) (LEGER (L.) (LORTAT-JACOB (J.) (OLIVIER (Cl.) (PADOVANI (P.) (POILLEUX (M.) (ROUX (M.) (RUDLER (J.-C.) (VERNE (J.-M.)
Pathologie chirurgicale	N... (BERNARD (J.) (BOUDIN (G.) (CASTAIGNE (P.) (CONTE (M.) (DECOURT (J.) (DOMART (A.)
Pathologie expérimentale	(DREYFUS (Gilbert) (FAUVERT (R.) (HAMBURGER (J.) (KOURILSKY (R.) (LAMOTTE (M.) (LAROCHE (C.) (MILLIEZ (P.) (PEQUIGNOT (H.) (FERRAULT (M.) (RAMBERT (P.) (THIEFFRY (St.) (TURIAF (J.)

Pédiatrie	MM. { JOSEPH (R.) LAPLANE (R.) N...
Pharmacologie	{ LEVY (Mlle J.) Pr.s.ch. CHEYMOL (J.H.) Pr.s.ch. BARGETON (D.)
Physiologie	{ Pr. s. ch. PARROT (J.L.)
Physique médicale	{ DJOURNO (A.) Pr. s. ch. GOUGEROT (L.)
Pneumo-phtisiologie	KREIS (B.)
Psychiatrie	BARUK (H.)
Psychiatrie infantile	MICHAUX (L.)
Stomatologie	{ CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.)
Thérapeutique	PERRAULT
	Chargé de l'enseignement
Urologie	KUSS (R.)

III. - PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM. BRINDEAU (A.), Obstétrique ; GATELLIER (J.),
Clinique chirurgicale ; LE LORIER (V.), Obstétrique ;
VAUDESCAL (R.), Obstétrique.

IV. - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT.

Clinique chirurgicale	MM. { AMELINE (A.) PATEL (J.) SICARD (A.)
Clinique médicale	{ BROUET (G.) CACHERA (R.) HAGUENAU (M.) Pr. s. ch. MARCHAL (G.) SOULIE (E.)
Clinique obstétricale	ECALLE (G.)
Clinique ophtalmologique	RENARD (G.)
Clinique urologique	COUVELAIRE (R.)

Secrétaire général de la Faculté : Mr. MOREL (J.)
Secrétaire : Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur, chargé de la direction : Docteur HAHN (A.)
Conservateur : Mlle GOICHON
Bibliothécaires : (Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.)
(METIN (F.), QUIEVREUX (E.))

Par délibération en date du 9 décembre 1798,
l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les
dissertations qui lui seront présentées doivent être
considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle
n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mon père,

A ma mère,

à qui je dois tout,

je dédie cette thèse.

A Monsieur le Professeur VERNE

Officier de la Légion d'Honneur,
membre de l'Académie de Médecine,

Qui m'a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse,

Hommages respectueux.

A Monsieur RATSIMAMANGA

Maître de recherches au
Centre National de la
Recherche Scientifique,

Qui m'a guidé de ses
conseils éclairés,

En témoignage de ma gratitude.

A mes maîtres des Hôpitaux de Paris,

INTRODUCTION

On sait l'importance que présente, pour la biochimie, l'étude des actions souvent synergiques, parfois antagonistes, des différentes vitamines, hormones et autres facteurs de développement ou de maintien du fonctionnement de l'organisme. De telles inter-réactions entre vitamines sont particulièrement importantes en ce qui concerne le fonctionnement des systèmes enzymatiques d'oxydo-réduction.

Dans cet ordre d'idées, deux vitamines jouent un rôle de premier plan : la première, la nicotinamide, qui est un constituant de la codéhydrase I de Von EULER (diphosphopyridine nucléotide) et de la codéhydrase II de WARBURG (triphosphopyridine-nucléotide) ; la seconde, l'acide ascorbique, qui intervient dans tous les systèmes d'oxydo-réduction cellulaire par la réaction acide 1. ascorbique $\rightleftharpoons$ 2 (H) + acide 1. -déhydro-ascorbique.

Or, fait important, ces deux vitamines jouent un rôle prépondérant dans la synthèse et la métabolisation des hormones surrénales, en particulier dans l'oxygénation en 11 et l'hydroxylation des corticostéroïdes (DORFMAN et coll., WEITESTEIN, HAINES, RATSIMAMANGA et coll.). Il semble qu'elles sont indispensables. Par ailleurs, tout récemment, un corps nouveau, chimiquement défini, représentant un composé d'addition cristallisé de l'acide ascorbique et de l'amide nicotinique, vient d'être isolé par BAILEY, BRIGHT et JASPER. Ce corps, dont les études préliminaires chimiques et physiologiques ont été faites récemment pour la première fois par BUU HOI, RATSIMAMANGA, XUONG et NIGEON-DUREUIL, qui l'ont appelé nicastubine, a été finalement dénommé officiellement par la commission de la nomenclature des corps nouveaux : nicoscorbine.

Le présent travail a pour objectif essentiel l'étude comparative des effets de la nicoscorbine et de ses deux constituants originels pris isolément, la nicotinamide et l'acide ascorbique, sur le scorbut expérimental du cobaye, en particulier sur le sort des corticostéroïdes surrénaux et de l'intérêt qu'elle peut présenter, de ce fait, comme facteur de sauvegarde de l'organisme.

Dans quelle mesure ce nouveau corps est-il capable de s'opposer aux désordres vasculo-sanguins, hémorragie et anémie, qui, comme on le sait, caractérisent les déséquilibres vitaminiques scorbutigènes ? Ceux-ci semblent devoir être de plus en plus fréquemment rencontrés, au fur et à mesure que se répand l'utilisation des dérivés pétrolifères qui, en premier lieu, perturbent le métabolisme de l'acide ascorbique et, indirectement, le fonctionnement de la surrénale.

Ce travail, réalisé au Département de la Chaire d'histologie du Professeur J. VERNE (Laboratoire du Centre National de la Recherche scientifique de M. RATSIMAMANGA), n'a pu l'être que grâce à l'aide précieuse apportée par le personnel, en particulier Mesdames NIGEON-DUREUIL et RABINOWICZ ; le Docteur H. CHALOPIN, Attaché de recherches au C.N.R.S., a bien voulu interpréter les résultats de l'électrophorèse. Nous les remercions tous bien sincèrement et plus particulièrement M. RATSIMAMANGA, à l'amicale bienveillance duquel nous sommes redevable de la possibilité de réaliser cette thèse. En effet, il s'agit de travaux originaux essentiellement conçus et réalisés en France par une équipe de la Recherche scientifique ; l'utilisation en clinique de la nicoscorbine, sans le secours d'une publicité tapageuse - malgré sa découverte relativement récente - est de plus en plus répandue ; elle ne tardera pas à s'étendre dans d'autres pays.

Avoir contribué à la découverte d'un médicament utile constitue pour nous une récompense à nos modestes efforts.

TECHNIQUES & PROTOCOLES EXPERIMENTAUX

Régime : 250 cobayes mâles (150-250 gr.) ont été soumis au régime scorbutigène de MICHEL à base de sons, d'avoine et de luzernes sèches ad libitum.

Dosages : a. ascorbique : par le dichlorophénol-indophénol suivant la méthode d'HARRIS et RAY.

corticostéroïdes : les méthodes employées sont celles utilisées dans le laboratoire du Centre National de la Recherche Scientifique, décrites en détails dans les travaux de M. RATSIMAMANGA et de ses collaborateurs.

On commence l'extraction en s'inspirant de la méthode de PFIFFNER, SWINGLE et VARS, par un broyage de l'organe dans un mélange d'alcool et d'acétone qui est mis immédiatement en glacière (0°-5°) pendant 48 heures au moins. On continue par celle de HEMPHILL et REISS, jusqu'au stade alcool méthylique. Le lavage ménagé - nécessaire dans certains cas - de l'extrait chloroformique par la soude et l'eau bidistillée, élimine les corps phénoliques et certaines impuretés acides.

Après évaporation de l'alcool méthylique, on reprend la méthode de TALBOT, en n'utilisant que 25 mg. de réactif T de GIRARD. Au lieu d'employer les solutions cuivriques, on estime le pouvoir réducteur de la solution finale avec le ferricyanure de K titré. On tient compte des remarques judicieuses de DEVIS concernant les solvants et les dosages blancs.

Cette méthode est quantitative ; elle a été préalablement contrôlée au point de vue biochimique (survie, froid, fatigue et glycogène hépatique). Grâce à l'utilisation du ferricyanure de K, sa sensibilité et sa stabilité sont plus grandes que celles de la méthode de TALBOT.

On peut doser en même temps, non seulement tous les cétostéroïdes totaux de la surrénale, mais aussi les autres corps non cétoniques, en mesurant directement le pouvoir réducteur de l'extrait avant l'utilisation du réactif T de GIRARD. La séparation en corticostéroïdes hydrosolubles (polaires hydroxylés) et benzosolubles (peu solaires non hydroxylés) permet un dosage qualitatif et quantitatif.

La chromatographie sur papier par les méthodes de BUSH, de ZAFFARONI, BURTON et KEUTMAN et de STAUDINGER et HOFMANN, permet de séparer les divers corticostéroïdes et de déterminer leurs propriétés fonctionnelles (ac. β éthylénique en position $\Delta 4$ C³ et α -cétonique de la chaîne latérale en C²¹). Les réactifs de REICHSTEIN, de TOLLEN'S, de MANARO et ZYGNUNTOWICZ et la formation d'hydrazones (T. RAHANDRAHA) ont été également employés pour recoupement. Des investigations complémentaires ont été entreprises dans certains cas difficiles, en ayant recours à la méthode de GORNALL pour les fonctions cétoniques et DAUGADHAY et coll., modifiées par DELTOUR et VELEZ pour la chaîne latérale. Des mesures spectrales d'absorption dans l'U.V. complètent ces méthodes chimiques.

Le repérage des taches sur chromatogramme, en vue d'élution et d'essai biologique, a été fait avec un montage s'inspirant de celui de HAINES et DRAKE : tube à mercure, filtre laissant passer une bande de longueurs d'ondes entre 237 et 240 m μ et écran fluorescent (NIGEON-DUREUIL et RATSIMAMANGA). Ces diverses méthodes ont été discutées en détails dans diverses publications (NIGEON-DUREUIL, RABINOWICZ, T. RAHANDRAHA et RATSIMAMANGA ; RAHANDRAHA et RATSIMAMANGA ; MOUTON, CHALOPIN et RABINOWICZ).

Electrophorèse : les investigations sont faites au Service du C.N.R.S. (11, rue Pierre Curie). Les résultats ont été interprétés par MM. CHALOPIN et S. DEMENDE, du C.N.R.S.

Hémoglobine : par la méthode de TALQUIST.

Travail forcé : cage tournante : marche forcée à raison de 3 heures par jour parcourant une distance de 1.500 mètres.

Intoxications : par vapeur de benzène à dégagement lent, se rapprochant de l'intoxication légère et chronique des ateliers (10 cm³ sur coton dans une cage de 28.560 cm³, mais ouverte à l'air libre par la partie supérieure).

I^{ère} P A R T I E

PROPRIETES PHYSIQUES, CHIMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES

DE LA NICOSCORBINE

PAR RAPPORT A SES DEUX CONSTITUANTS

PROPRIETES PHYSIQUES ET CHIMIQUES
DE LA NICOSCORBINE OU NICASTUBINE

La nicoscorbine ou nicastubine est un corps chimiquement défini résultant d'un complexe d'addition de l'amide nicotinique et de l'acide l. ascorbique.

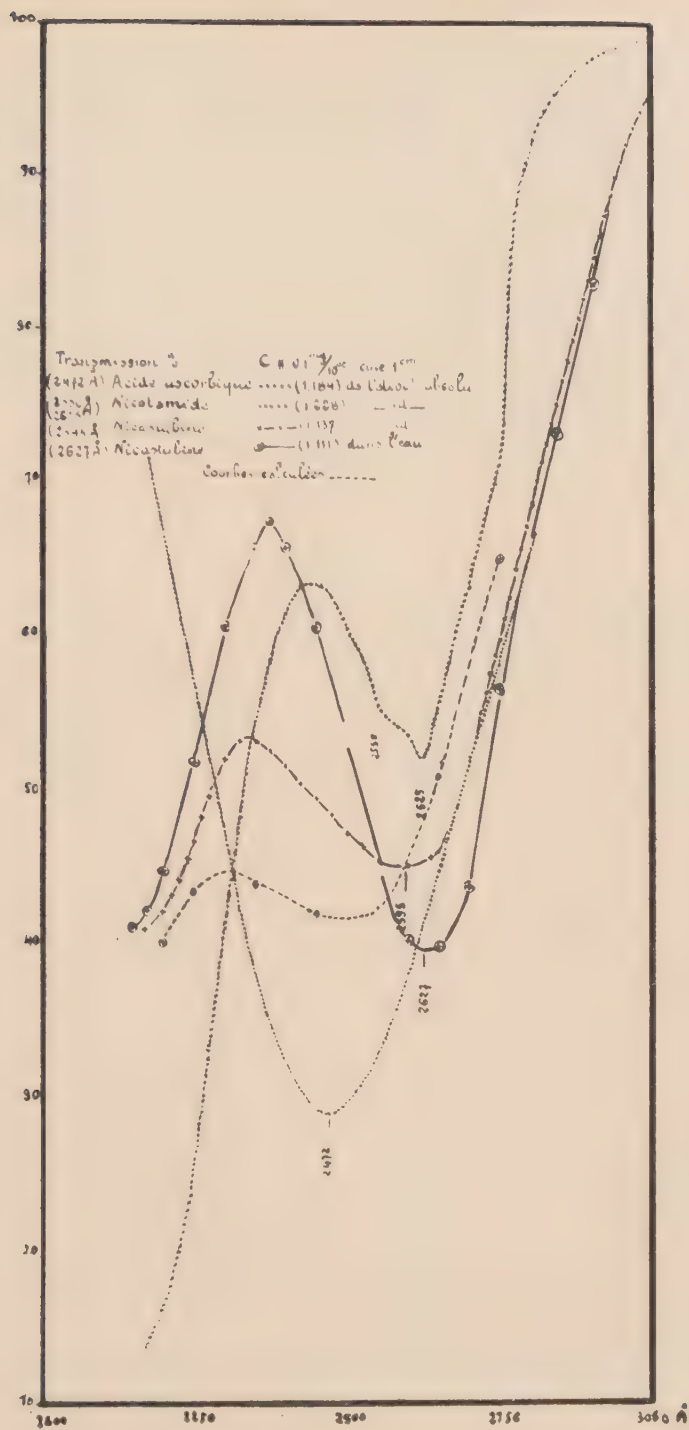
Sa formule est $C_{12} H_{14} N_2 O_7$.

Cette substance a été isolée en 1945 par BAILEY, BRIGHT et JASPER, décrite par la suite par FOX et OPPERMAN; WENNER, BUU-HOI, RATSIMAMANGA et coll. ont apporté des précisions nouvelles sur sa préparation et son caractère spectrographique. Ils ont alors proposé de l'appeler nicastubine. C'est, finalement, comme il a été dit plus haut, le mot "nicoscorbine" qui a été adopté officiellement.

La nicoscorbine est de couleur jaune, au lieu d'être incolore comme ses deux constituants. Son pouvoir rotatoire est de (a) $2,5^\circ = 27^\circ 1$ au lieu de (a) $2,5^\circ = 20^\circ 5$ comme l'a. ascorbique. Le point de fusion est de $145-147^\circ$, au lieu de 192° pour l'acide ascorbique et de $128-130^\circ$ pour l'amide nicotinique.

Avec les mêmes auteurs, Melle CHEUTIN a étudié son spectre d'absorption dans l'ultra-violet. Les courbes de transmission de la nicoscorbine, tant dans l'alcool absolu que dans l'eau (solvant ionisant), sont tout à fait différentes de celles de l'acide l-ascorbique et de l'amide nicotinique et différentes également de la courbe de transmission calculée pour un mélange pur et simple de deux constituants (fig.1)

La courbe de la nicoscorbine présente un léger effet bathochromique qui ne peut être dû, à cause de sa faible intensité, à une conjugaison de chromophores.



comportement spectrographique de la
nicoscorbine

fig. 1

C'est ce que H. NAJET et GUEPET ont confirmé plus tard. Ces derniers auteurs ont étudié le comportement de la nicoscorbine par les méthodes polarographique et spectrale dans l'infra-rouge ; ils arrivent à la conclusion qu'il s'agit d'un corps nouveau différent de ses deux constituants.

Nous avons étudié in vitro comparativement son pouvoir réducteur vis-à-vis du dichlorophénol par rapport à l'acide ascorbique et à l'amide nicotinique. Nous avons suivi l'évolution cinétique de diverses solutions aqueuses de ces différentes vitamines pendant 3 heures.

Tableau 1

Pouvoir réducteur sur le dichlorophénol indophénol
de la nicoscorbine (1), de l'ac. ascorbique (2),
d'un mélange extemporané d'ac. ascorbique et d'a. nicoti-
nique (3) et de l'amide nicotinique (4)
 (1 mg. par cc. à pH 7 ; T° 39°)

temps	nicoscor- bine (1)	ac. ascor- bique (2)	mélange ex- temporané (2+4) (3)	amide nico- tinique. (4) (pas de pou- voir réducteur)
2 min.	2,37	4,52	2,81	0
15 "	2,30	4,52	2,78	0
30 "	2,22	4,47	2,69	0
60 "	2,04	4,44	2,65	0
90 "	1,86	4,26	2,42	0
120 "	1,66	4,10	2,37	0
150 "	1,54	4,06	2,27	0
180 "	1,41	3,97	2,17	0

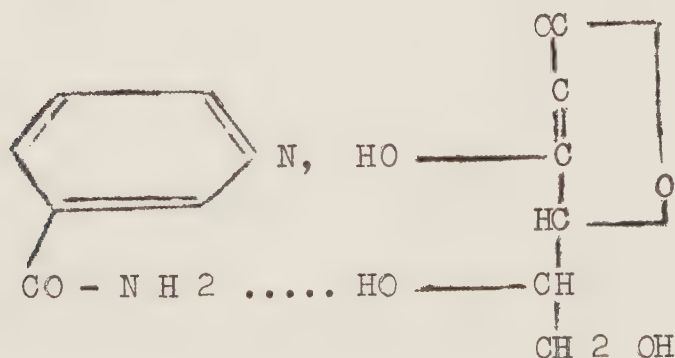
Le tableau 1 montre que :

- l'amide nicotinique n'a pas de pouvoir réducteur vis-à-vis du dichlorophénol,

- la nicoscorbine le réduit à une vitesse bien supérieure à celle de l'acide ascorbique ;
- le mélange extemporané des deux vitamines a un pouvoir beaucoup plus faible par rapport aux deux corps. Il ne s'agit donc pas d'un effet additif des deux corps agissant isolément pour leur propre compte ;
- la figure 2. exprimant la courbe logarithmique de ce phénomène est bien significative.

En somme, ces divers résultats prouvent qu'il s'agit d'un corps bien défini et différent de ses deux constituants (1)

(1) La formule développée serait la suivante, d'après H. NAJER et R. GUÉRET :



La nicoscorbine serait donc un "l. ascorbate de nicotinanide" mais comportant, en plus, une valence secondaire qui rattache le groupement amide à l'ac. l. ascorbique.

CINÉTIQUE DU POUVOIR RÉDUCTEUR, VIS-A-VIS DU DICHLOROPHÉNOL,
DE LA NICOSCORBINE, DE L'ACIDE ASCORBIQUE ET D'UN MÉLANGE
EXTEMPORANÉ D'ACIDE ASCORBIQUE ET D'AMIDE NICOTINIQUE.

(L'amide nicotinique seul n'a pas de pouvoir réducteur)

log. du pouvoir
réducteur, exprimé
en mg. d'acide
ascorbique pour
100^{cc} de solution.

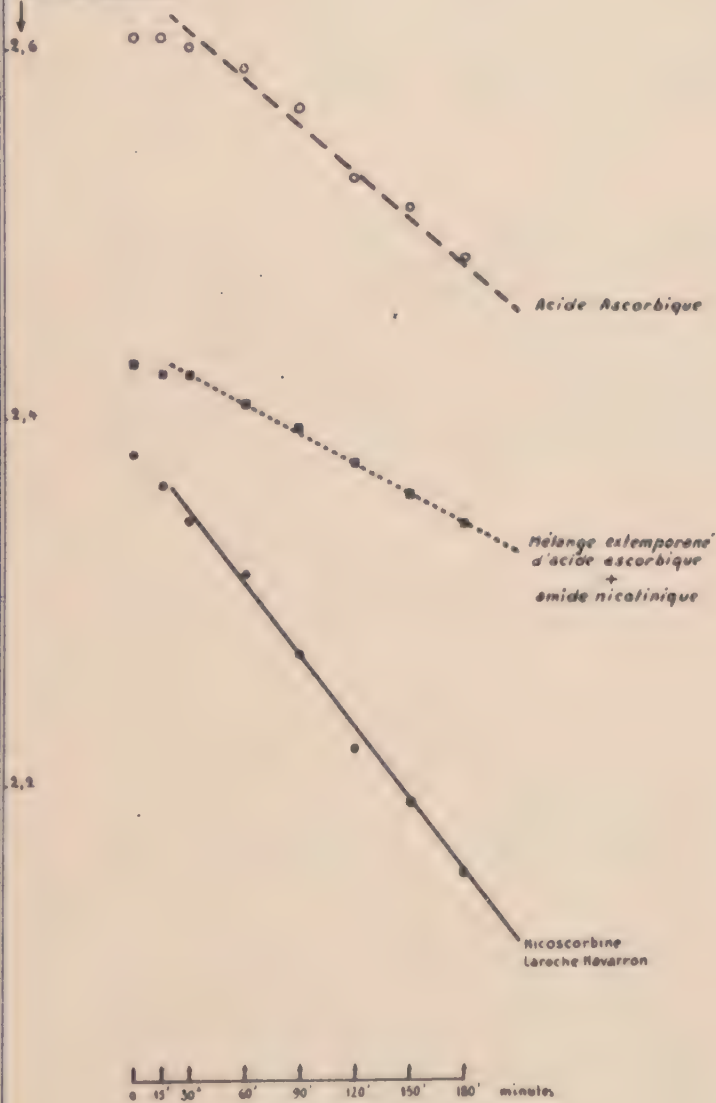


fig. 2

ETUDE COMPARATIVE DE L'ACTION
DE L'AMIDE NICOTINIQUE, DE L'A. ASCORBIQUE & DE LA NICOSCORBINE
SUR LE SCORBUT EXPERIMENTAL

Les premières études physiologiques concernant les propriétés antiscorbutiques et bactériostatiques de la nicoscorbine ont été faites, pour la première fois, par BUU-HOI, RATSIMAMANGA, YUONG et NIGEON-DUREUIL. Ces auteurs ont montré que cette substance garde les propriétés antiscorbutiques de l'acide ascorbique, plus particulièrement sur les lésions hémorragiques et la fatigue. Ils ont démontré qu'elle possède un pouvoir bactériostatique in vivo sur la tuberculose expérimentale du cobaye.

Pour plus de précisions, nous avons repris ces expériences avec la même équipe au laboratoire du C.N.R.S. de la Faculté de Médecine de Paris.

Etude préliminaire
sur la valeur antiscorbutique de la nicoscorbine.

Avant d'entrer dans l'étude détaillée des actions comparées de ces trois corps sur la courbe pondérale, les lésions et l'état biochimique de l'organisme soumis à un régime scorbutigène, il y a lieu d'établir si la nicoscorbine possède bien des propriétés antiscorbutiques et quelles sont les répercussions de ces effets sur l'état général du cobaye carencé en vitamine C.

Etat général - l'examen de l'état général, en dehors des signes spécialement révélabes par l'autopsie, est essentiel au cours du scorbut.

Pour celà, nous avons soumis 21 cobayes mâles de 300-380 gr. au régime scorbutigène de MICHEL. Les animaux sont partagés en trois lots : les uns servent de témoins ; les autres reçoivent soit de l'amide nicotinique (15 mg.) soit de la nicoscorbine (30 mg.) par voie buccale et quotidiennement jusqu'à la mort des témoins. Nous avons étudié la perte de poids, les lésions scorbutiques et l'acide ascorbique de la surrénale.

A partir du 17ème jour de l'expérience, les témoins et les cobayes recevant de l'amide nicotinique ont le regard éteint et les poils tombent par flocons. Ils sont complètement adynamiques et traînent le train postérieur souillé de diarrhées sanglantes. Par contre, les animaux traités avec la nicoscorbine ont l'oeil vif, le pelage luisant. Ni paralysie, ni diarrhée. Très vigoureux, ils présentent une activité plus grande que normalement ; en effet, ils courent et se battent entre eux à la moindre excitation extérieure.

D'après les résultats de cette expérience (tableau II), on voit que l'amide nicotinique a peu d'effet sur le scorbut, les animaux traités se comportant comme les témoins ; on voit même une aggravation. La nicoscorbine, elle, à dose équivalente d'acide ascorbique qu'elle renferme, est active.

Le nouveau corps formé à partir de ses deux constituants se montre, qualitativement et quantitativement comme une substance antiscorbutique. La surrénale des animaux ayant reçu la nicoscorbine contient une quantité importante d'acide ascorbique (54 mg.), tandis que celle des témoins présente un taux très faible. La nicoscorbine permet une charge extrêmement efficace en acide ascorbique de la surrénale, puisque le taux de cette vitamine est décuplé par rapport au témoin. Les résultats chimiques sont confirmés par les observations cliniques ; tandis que les animaux témoins, ou ceux recevant de la nicotinamide meurent de scorbut avec des lésions spécifiques, ceux recevant de la nicoscorbine continuent à vivre normalement ; sacrifiés, ils ne présentent aucune lésion caractéristique de l'avitaminose C.

Tableau II

Survie - perte de poids - acide ascorbique surrénalien

durée carence jours	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	Gain ou per- te de poids p.100 à la mort	Acide ascor- bique surré- nalien (en mg.p.100 g. surren.)
Témoins...				+			+	+	+								- 28,1	5,60
A. nicoti- nique				+	+	+			+								- 35,2	10,60
Nicoscorbine (*)																Sacrifiés	+ 9,1	54,00

(*) Nicoscorbine : les animaux se comportent normalement, sacrifiés le 41ème jour.

La croix (+) marque la date de la mort.

D'après les résultats des dosages chimiques, on se serait attendu à une plus longue survie, avec moins de lésions, des animaux recevant l'amide nicotinique ; en effet, ce dernier semble maintenir l'acide ascorbique dosable de la surrénale à un taux supérieur par rapport à celui du carencé (10,60 mg. au lieu de 5,60 mg.). L'amide nicotinique constituerait un élément d'épargne de l'a. ascorbique. Il n'en est rien puisque la durée de survie du lot recevant de la vitamine PP est moins longue que celle du témoin.

Il y a donc lieu d'étudier comparativement l'évolution du scorbut chez des animaux qui reçoivent isolément une dose définie d'acide ascorbique, de nicotinamide et de nicoscorbine.

Trois questions sont à résoudre :

- 1°/ évolution du scorbut après une charge préalable de vitamines,
 - 2°/ comportement du cobaye au régime scorbutigène soumis à un traitement préventif par ces vitamines,
 - 3°/ effet curatif de ces vitamines sur le scorbut en évolution.
-

1°/ - EVOLUTION DU SCORBUT EXPERIMENTAL

APRES UNE CHARGE PREALABLE DE VITAMINES

Les animaux, après avoir été stabilisés au même régime contenant une dose uniforme de vitamine C, ont été chargés pendant quatre jours, par voie orale, aux trois produits étudiés à dose équivalente. On étudie l'évolution de la courbe pondérale ; on note la date de la mort. La figure 3 est bien démonstrative à cet égard.

On sait que, durant la première phase dite réversible (13 à 18 jours de régime scorbutigène), le cobaye augmente de poids, mais lentement, tant que l'organisme n'a pas épuisé ses réserves d'ac. ascorbique. Une fois que celles-ci sont épuisées, la deuxième phase irréversible commence. Elle est caractérisée par une chute pondérale brutale. Une baisse de l'ordre de 60 à 70 % de sa valeur primitive signifie que l'issue fatale est proche (dans les 2 ou 3 jours). La précocité de cette perte de poids est un indice de sévérité de l'état carenciel.

Le témoin accuse la première chute pondérale au 14ème jour ; il meurt au 26ème jour. Le cobaye ayant reçu de l'anide nicotinique l'amorce dès le 7ème jour, elle s'accroît au 14ème jour. Une proportion non négligeable de la catégorie de ce dernier (40%) meurt au 21ème jour et le reste au 25ème jour.

La série recevant de l'acide ascorbique n'accuse la première chute pondérale qu'au 17ème jour. La pente de cette chute est moins brutale que dans les deux cas précédents. Les animaux meurent, en moyenne, vers le 24ème jour.

Le poids du cobaye soumis à la nicoscorbine ne s'abaisse brutalement qu'au 23ème jour. De toutes les séries, la pente de chute est la moins accentuée et le dernier des animaux ne meurt qu'au 28ème jour.

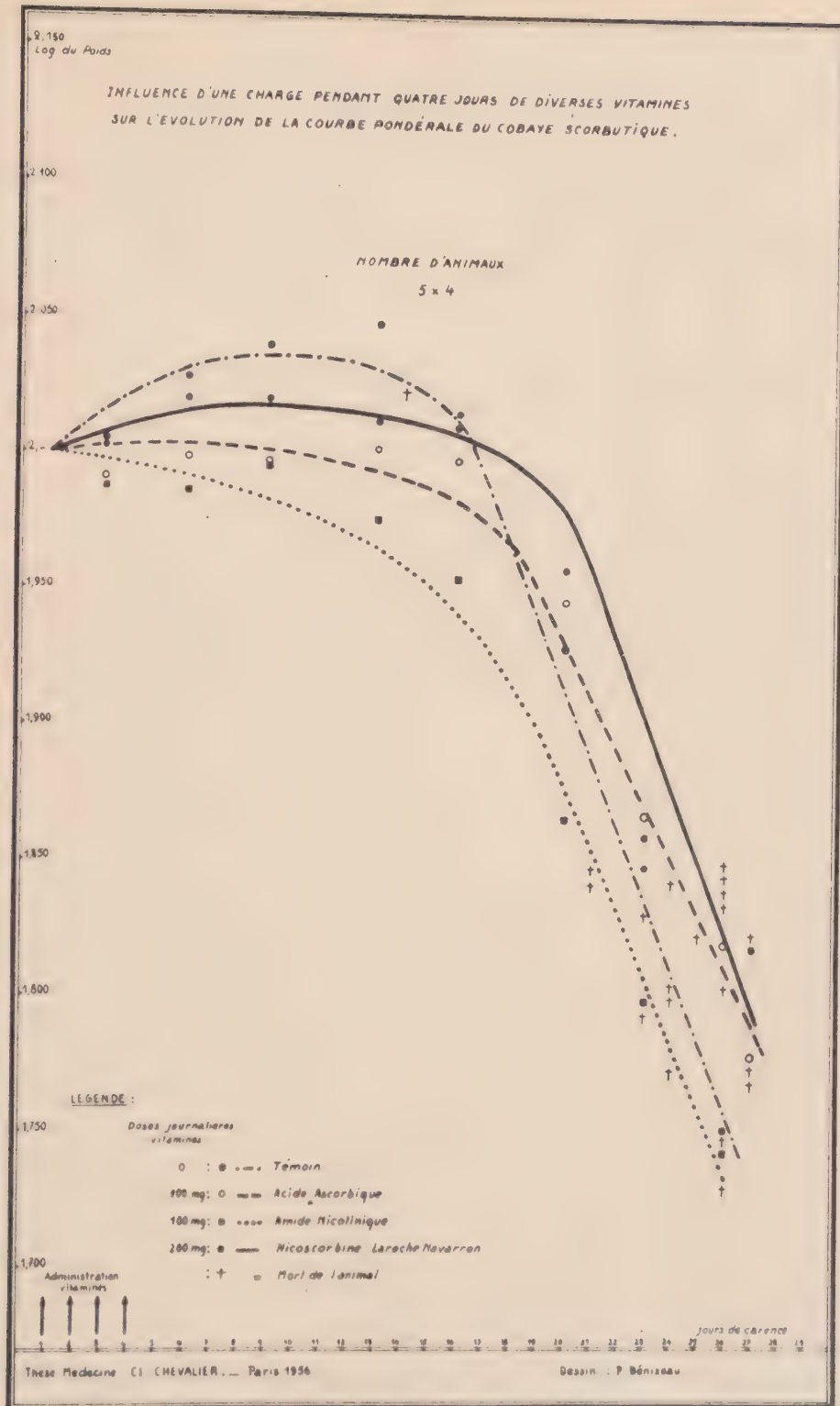


fig. 3

Ces résultats montrent qu'une charge préalable pendant 4 jours par les trois vitamines n'empêche pas le sorbut d'évoluer. Il y a pourtant une différence notable au point de vue des résultats : tandis que l'amide nicotinique, en accélérant la perte de poids, précipite l'issue fatale, la nicoscorbine freine la perte pondérale finale de la phase irréversible et, de ce fait, retarde la mort.

L'acide ascorbique est intermédiaire entre les deux autres vitamines.

En résumé, la charge préalable en amide nicotinique accélère l'évolution de la carence en vitamine C ; par contre celle de la nicoscorbine la retarde. Tout se passe comme si l'organisme, avec la nicoscorbine, économise mieux son facteur antiscorbutique qu'avec l'ac. ascorbique synthétique. Au point de vue efficacité, elle se montre donc supérieure à ce dernier.

2°/ - COMPORTEMENT DU COBAYE AU REGIME SCORBUTIGENE

SOUMIS A UN TRAITEMENT PREVENTIF PAR L'A.ASCORBIQUE,
L'AMIDE NICOTINIQUE ET LA NICOSCORBINE

Les trois corps sont étudiés comparativement par la méthode préventive.

Dès le premier jour du régime scorbutigène, jusqu'à la fin de l'expérimentation, on administre, par voie buccale, une dose quotidienne liminaire active d'acide ascorbique (5 mg) permettant d'empêcher l'apparition des lésions hémorragiques scorbutiques, 5 mg d'amide nicotinique et 10 mg. de nicoscorbine. On suit la courbe pondérale (fig. 4) l'hémoglobine et l'apparition des symptômes cliniques.

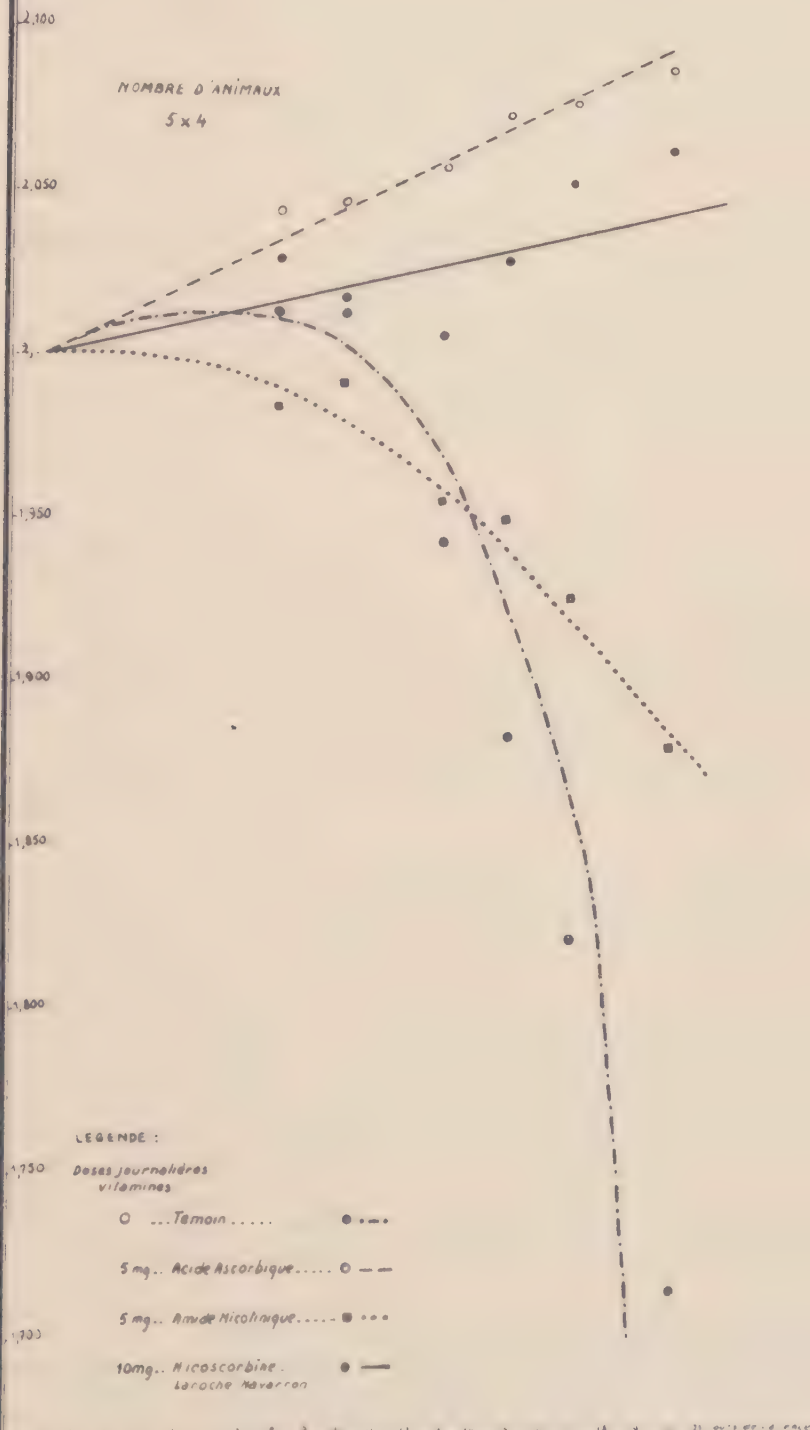
Une partie des animaux sont sacrifiés au 13ème jour, pour contrôler les lésions internes, le reste laissé jusqu'à leur mort naturelle. Les résultats sont seulement résumés dans le tableau IV (voir 2ème partie). Ceci afin de faciliter la compréhension -par comparaison- de l'action de l'intoxication benzénique.

Courbe pondérale - le témoin montre une courbe pondérale classique. Après la hausse de celle-ci du début, caractérisée par une concavité inférieure de la courbe logarithmique, il indique un ralentissement de la croissance. On assiste, ensuite, à un abaissement brutal jusqu'à la fin de l'expérimentation. L'amide nicotinique, lui, supprime cette hausse pondérale primitive et l'on assiste dès le début à une pente brutale ; seulement, celle-ci est moins accentuée par rapport à celle du témoin. Ce phénomène signifie que l'amide nicotinique inhibe la croissance qui est déjà ralentie au début du scorbut.

2.150
log du Poids

METHODE PREVENTIVE — COURBE PONDERALE

NOMBRE D'ANIMAUX
5 x 4



L'acide ascorbique à dose liminaire (5 mg.) permet d'obtenir une croissance régulière normale (ligne droite). Il en est de même pour la nicoscorbine. La différence de niveau des deux lignes n'a pas de signification au point de vue statistique, elle rentre dans la catégorie des variations individuelles.

Hémoglobine - (tableau IV)

Chez le témoin, le taux de l'hémoglobine tend à s'abaisser à partir du 13^{me} jour et s'effondre au 19^{me} jour. L'amide nicotinique freine cette chute. Par contre, l'acide ascorbique et la nicoscorbine élèvent ce taux ; on ne voit pas de différence entre l'action de ces deux derniers corps.

Signes cliniques et lésions organiques (tableau IV)

Au 13^{me} jour, au milieu de l'état carenciel, pendant la période réversible au cours de laquelle l'organisme contient encore de l'acide ascorbique, les lésions hémorragiques apparaissent déjà, mais elles sont moins intenses chez les animaux ayant reçu de l'amide nicotinique ; par contre, les dents de ceux-ci sont plus mobiles, c'est-à-dire la gingivite scorbutique est déjà installée.

A la même période, aucun signe apparent interne ou externe ne s'observe chez les animaux traités avec l'acide ascorbique et la nicoscorbine.

A partir du 19^{ème} jour (phase irréversible), période au cours de laquelle la réserve de l'organisme en acide ascorbique est épuisée, les lésions hémorragiques et dentaires sont beaucoup plus intenses chez le cobaye recevant seulement de l'amide nicotinique.

On n'observe pas de lésions chez les animaux recevant de l'acide ascorbique et de la nicoscorbine.

L'ensemble de ces résultats montre que la nicoscorbine, comme l'acide ascorbique, protègent le cobaye contre le scorbut expérimental. Il s'agit d'une action propre, car l'amide nicotinique seul accélère l'évolution de cette carence, plus particulièrement en ce qui concerne les lésions du tissu mésenchymateux de soutien (gencives et dents).

Quand les deux vitamines se présentent sous forme de complexe d'addition, on assiste à un véritable effet nouveau ; en effet, la nicoscorbine à dose équivalente d'acide ascorbique est plus efficace contre les lésions scorbutiques, tout en permettant d'obtenir une meilleure croissance.

La nicoscorbine constitue donc un facteur indispensable, type vitamine C, de valeur supérieure à l'a. l. ascorbique. Cette propriété ne résulte pas d'une action d'addition ou de synergie de l'a. ascorbique et de la nicotinamide, elle est propre à la nicoscorbine car la vitamine PP utilisée seule contrecarre l'effet de la vitamine C présente dans l'organisme, en accélérant l'évolution du scorbut.

3°/ - COMPORTEMENT DU COBAYE AU REGIME SCORBUTIGENE
SOU MIS A UN TRAITEMENT CURATIF PAR L'ACIDE
ASCORBIQUE, L'AMIDE NICOTINIQUE ET LA NICOSCORBINE

Si la nicoscorbine constitue réellement une vitamine type antiscorbutique, il y a lieu de savoir si elle possède des propriétés curatives sur les lésions scorbutiques déjà installées au cours de la carence en vitamine C.

Le traitement curatif a été instauré juste à la période finale de la phase réversible du scorbut, au moment de la baisse brutale classique du poids de l'organisme.

Courbe pondérale (fig. 5)

L'amide nicotinique tempère cette chute, mais se trouve incapable de l'enrayer.

La nicoscorbine, comme l'a. ascorbique, par contre, a permis immédiatement la reprise de la croissance.

Hémoglobine (tableau III)

A cette période de l'état carenciel, on sait que le taux de l'hémoglobine s'abaisse progressivement à partir de la fin de la phase réversible du scorbut expérimental. L'amide nicotinique tempère cette baisse. La nicoscorbine relève immédiatement ce taux, comme c'est le cas de l'a. ascorbique (tableau III).

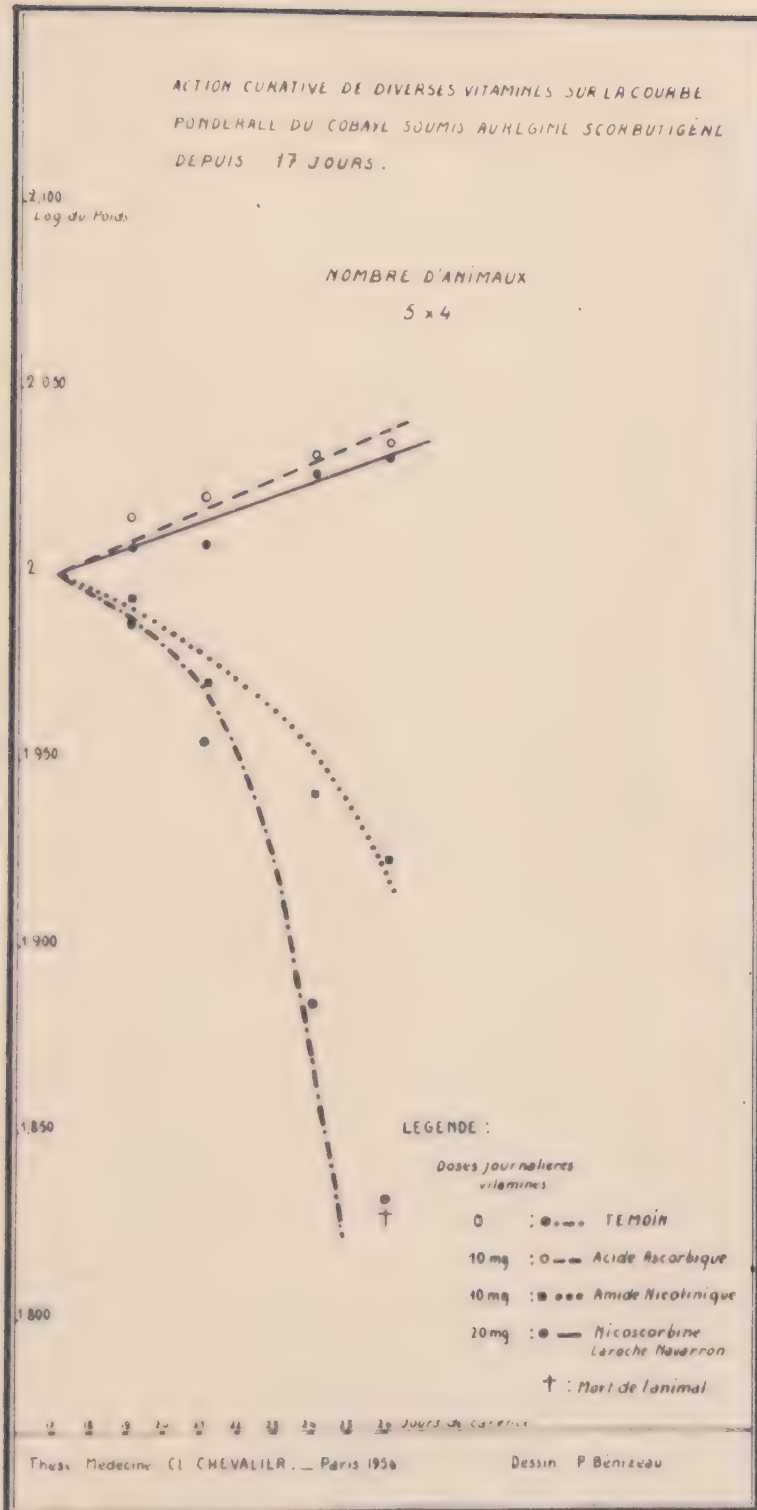


fig. 5



TABEAU III

Etude du taux de l'hémoglobine et des lésions du cobaye scorbutique après un traitement curatif par l'acide ascorbique, l'anide nicotinique et la nicoscorbine, appliqué au 17^{me} jour de carence

	Evolution du taux de l'hémoglobine			Lésions
	19	24	26	
jour de carence				
Témoins	80%	78%	70%	Hémorragies articulaires : + + + + + + + + Mobilité dentaire : + + + + +
Anide nicotinique	79%	74%	77%	Hémorragies articulaires : + + + + + + + + + + Mobilité dentaire : + + + +
Acide ascorbique	82%	88%	88%	Hémorragies articulaires : + + Mobilité dentaire : 0
nicoscorbine	80%	83%	87%	Hémorragies articulaires : + - Mobilité dentaire : 0

Traitement curatif (après 17 jours de carence)

- Nombre d'animaux : 5 x 4
- Vitamines : 10 mg par jour
- Maximum de lésions : + + + + + + + + + +

Lésions -

En fin de carence, à l'autopsie, on observe le maximum de lésions scorbutiques avec l'amide nicotinique.

L'administration de la nicoscorbine seulement pendant dix jours a permis de guérir complètement les lésions hémorragiques et de consolider les dents (tableau III).

La nicoscorbine donc, comme l'acide ascorbique, se montre capable d'enrayer les symptômes du scorbut en évolution chez le cobaye soumis à un régime privé de vitamine C.

Il s'agit bien d'un facteur antiscorbutique.

4°) - ACTION DES DIVERSES VITAMINES SUR LE SORT DE
L'ACIDE ASCORBIQUE SURRENALIEN DU COBAYE SOUMIS
AU REGIME SCORBUTIGENE.

Les résultats préliminaires sur la valeur antiscorbutique de la nicoscorbine (tableau II) nous ont montré que la surrénale du cobaye recevant uniquement de l'amide nicotinique contient davantage d'acide ascorbique que celle du témoin, sans toutefois que cette surcharge en ac. ascorbique constitue un élément physiologiquement actif pour améliorer l'état scorbutique. Au contraire, celui-ci est aggravé.

Afin d'élucider la question, nous avons exploré le comportement de la surrénale chez le cobaye recevant isolément l'acide ascorbique, l'amide nicotinique et la nicoscorbine.

Dans ce but, nous avons utilisé 20 cobayes mâles soumis au régime scorbutigène.

Avant la mise en carence, on sature l'organisme en vitamine C en donnant, en plus d'un régime normal, 100 mg d'acide ascorbique pendant 2 jours par voie buccale. Le traitement, instauré 48 heures après la suppression de tout apport en vitamine C, se fait par voie orale tous les jours soit 5 mg d'amide nicotinique, soit 5 mg et 10 mg de nicoscorbine.

Les animaux ont été sacrifiés (simultanément un témoin et un traité) au bout de 13 jours et 24 heures après la dernière administration de vitamine.

Comme le montre la fig. 6 , la surrénale du cobaye recevant de la nicoscorbine est beaucoup plus riche en acide ascorbique par rapport à celle qui ne reçoit que de l'acide ascorbique à dose équivalente.

Ces résultats montrent qu'à dose liminaire l'amide nicotinique seul ne permet pas d'économiser l'acide ascorbique de la surrénale (66 mg 90 au lieu de 63 mg 70 : statistiquement sans signification). Par contre, quand il s'agit de la nicoscorbine, la charge est meilleure par rapport à l'acide ascorbique seul.

Un fait important est à dégager de ces observations : non seulement la nicoscorbine détermine une meilleure charge en ac. ascorbique de la surrénale, mais surtout tout se passe comme si ce dernier permet l'élaboration d'un facteur antiscorbutique plus actif que ne le fait l'ac.l.ascorbique pur.

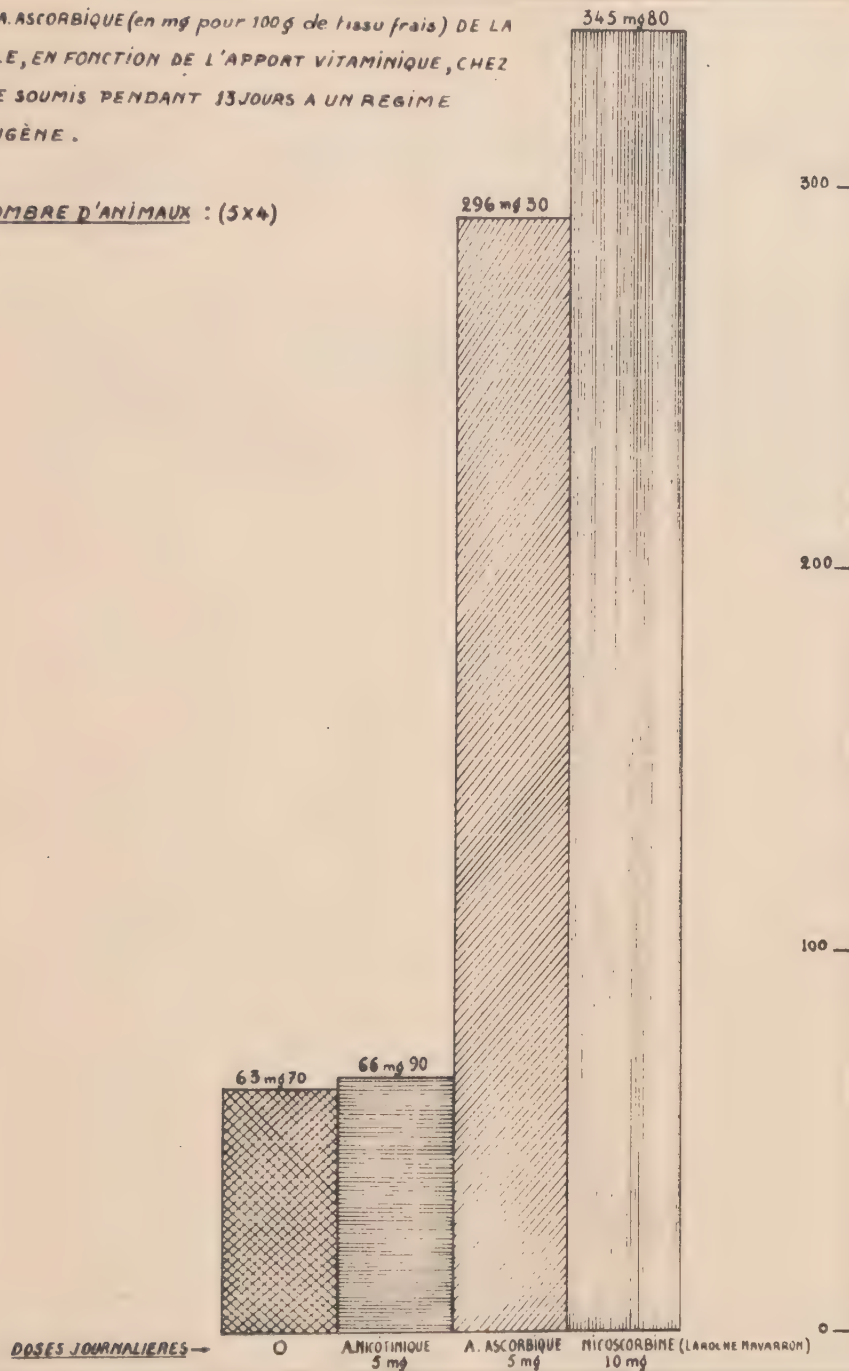
En effet, la surcharge de la surrénale d'ac. ascorbique dosable chimiquement chez le cobaye soumis au régime scorbutigène, mais recevant de la nicotinamide (tableau II, 1ère partie) ne permet ni d'arrêter l'évolution de la carence et encore moins d'améliorer les lésions scorbutiques.

Tout se passe comme si la véritable forme active du facteur antiscorbutique est représentée par la nicoscorbine.

L'ensemble de ces résultats montre que la nicoscorbine possède bien les propriétés antiscorbutiques ; elle est supérieure, à tous les égards, à l'acide l. ascorbique. Elle prévient les accidents de l'avitaminose C, en particulier l'adynamie et la fatigue. Elle permet, même à petites doses, une bonne charge en acide ascorbique dosable chimiquement de la surrénale. Comme on le sait, le fonctionnement normal de cet organe exige un taux élevé de son acide ascorbique (A. GIROUD et A.R. RATSIMAMANGA), en particulier en ce qui concerne la défense de l'organisme contre les infections et plus particulièrement contre les intoxications. Il est à prévoir que la nicoscorbine constitue un élément favorable dans ces derniers cas.

TENEUR EN A. ASCORBIQUE (en mg pour 100 g de tissu frais) DE LA
SURRÉNALE, EN FONCTION DE L'APPORT VITAMINIQUE, CHEZ
LE COBAYE SOUMIS PENDANT 13 JOURS A UN RÉGIME
SCORBUTIGÈNE.

NOMBRE D'ANIMAUX : (5x4)



LEGENDE: La nicoscorbine permet une meilleure charge en a. ascorbique de la surrénale. L'a. nicotinique seul est peu efficace.

D'après A RATSIMAMANGA et coll. :
in Thèse Médecine CL. CHEVALIER ... Paris 1956

Dessin : P Bénizeau

fig. 6



C'est ce que nous essayons de démontrer dans la seconde partie de notre travail, concernant l'intoxication benzénique.

En résumé, la première partie de cette thèse montre que la nicoscorbine constitue bien un facteur vitaminique antiscorbutique nettement supérieur à l'a. l. ascorbique. On peut envisager l'hypothèse que le facteur vitaminique antiscorbutique actif se présente dans l'organisme sous forme de nicoscorbine.

2^{ème} P A R T I E

INFLUENCE DE LA NICOSCORBINE

SUR L'INTOXICATION BENZENIQUE LEGERE

DU COBAYE SOUMIS AU REGIME SCORBUTIGENE

INFLUENCE DE LA NICOSCORBINE
SUR L'INTOXICATION BENZENIQUE LEGERE
DU COBAYE SOUMIS AU REGIME SCORBUTIGENE

On sait le rôle important de l'acide ascorbique au cours de l'intoxication benzénique.

L'intoxication benzénique peut être aiguë ou chronique. L'intoxication chronique retiendra seule notre attention.

Il convient de distinguer deux éventualités :

- ou bien il s'agit d'une intoxication chronique déclarée et le problème qui se pose est surtout d'établir une thérapeutique et un pronostic,
- ou bien il s'agit d'une intoxication ou, encore presque totalement latente, ne se traduisant que par quelques signes cliniques très discrets, une certaine asthénie, quelques troubles digestifs ou des règles, ou même révélé seulement par des hémogrammes systématiques, à un stade où l'on peut encore prévenir plutôt qu'indemniser, le prébenzolisme hématologique et clinique n'étant pas reconnu comme maladie professionnelle.

Les signes hématologiques les plus souvent notés sont les suivants :

- anémie modérée (3.500.000 à 4.000.000), légèrement hyperchrome avec quelques rares anomalies de forme.
- leucopénie à 4.000 - 5.000, avec neutropénie (40 à 50 % de polynucléaires). Parfois période antérieure de leucocytose légère transitoire à 10 - 12.000 blancs.
- éosinophilie de 5 à 7 %
- ~~th~~rombopénie "cri d'alarme du sang" (P.E. WEIL-MIGNOLET)
- troubles de la crase sanguine avec un temps de coagulation qui s'est montré allongé dans 20 % des cas.
- une fragilité capillaire objectivée par le signe du lacet ou de la ventouse.
- une mauvaise rétractilité du caillot.
- surtout troubles de la constitution plasmatique, en particulier rapport entre les albumines et les globulines.
- les troubles ne sont pas sans faire penser à ceux à l'origine desquels peut être invoquée une carence vitaminique déterminée par une hypovitaminose C.

Le benzolisme chronique très léger est difficilement décelable (cas du peintre qui se lave avec du benzol, du garagiste, de l'ouvrier en matières plastiques ou collantes travaillant dans une atmosphère libre, etc...). Il s'agit là d'une intoxication lente, engendrée par de petites quantités de vapeurs benzoliques qui, sans entraîner des troubles manifestes ou des signes visibles, ne déterminent pas moins, à la longue, des désordres qui ne se révèlent qu'à la suite d'autres facteurs secondaires défavorables : déséquilibre alimentaire, surmenage, fatigue physique. Ce fait a été déjà précisé, il y a une dizaine d'années, par les Professeurs BINET, BOURLIERE et le Dr. COMTE, chez les personnes manipulant des sacs synthétiques.

Un fait qui frappe donc c'est l'analogie entre ces signes de benzolisme léger et l'état scorbutique.

Par ailleurs, on sait que celui-ci, en tant que tel, comme n'importe quelle agression (ou stress, si l'on veut utiliser la nouvelle dénomination à la mode), est un facteur qui favorise l'éclosion des signes préscorbutiques. Cela veut dire qu'un état subcarentiel, qui jusque là reste occulte et ne peut être décelé que par les dosages de l'acide ascorbique dans les humeurs, peut se manifester cliniquement à la suite d'une agression.

On sait également qu'on lutte contre le benzolisme par administration massive d'acide ascorbique, c'est-à-dire en mettant l'organisme dans un état de saturation (PIJOAN)

Par ailleurs, on comprend tout l'intérêt qu'il y a à saturer l'organisme humain qui peut être carencé en vitamine C pour qu'il puisse accomplir, dans des conditions optima, son activité normale. C'est là une notion mise au point et prouvée par A. GIROUD et son école, devenant classique actuellement.

Or, l'industrie moderne des dérivés pétrolifères a pour conséquence la naissance d'une pathologie spéciale se rattachant à l'étude de l'action de ces toxiques sur l'organisme. A ce sujet, des investigations approfondies ont été faites en France ; elles sont particulièrement étudiées sous forme de revue générale (lire les travaux de MM. HEIM, de BALZAC et de M. PERRAULT - Thèse de Roubinet 1939).

Il est impossible de citer, dans le cadre de cette thèse, tous les travaux faits et poursuivis en la matière depuis la guerre. Ils font déjà l'objet de mise au point dans des revues spécialisées (cours de Toxicologie du Pr. FABRE - Enseignement et revues spéciales de la Chaire d'Hygiène industrielle).

On lira avec intérêt les travaux importants des Professeurs BERNARD-PICHON, BASSET, P. CHEVALLIER, DEROBERT DROUET, DUVOIR, PICARD, TRUFFERT, WEILL et, plus particulièrement, ceux de DESOILLE et ses collaborateurs. Une mise au point remarquable a été faite dans l'Encyclopédie médico-chirurgicale 1955 (intoxications, hydrocarbures).

La deuxième partie de cette thèse, essentiellement expérimentale, a été entreprise en vue de contribuer à l'éclaircissement de ce dernier problème.

Il s'agit de démontrer que, même dans des conditions normales de travail, dans une atmosphère ne contenant que des traces de benzène, on peut observer des troubles, pourvu que l'on déséquilibre l'alimentation en privant l'organisme d'acide ascorbique.

Etant donné le rôle essentiel de l'amide nicotinique et de l'acide ascorbique dans les systèmes enzymatiques cellulaires, comme nous l'avons insisté dans notre introduction et la première partie, peut-on espérer, en fournissant à l'organisme un corps comme la nicoscorbine - qui, vraisemblablement, représente la forme dans laquelle ces deux vitamines se trouvent dans l'intimité cellulaire - lutter efficacement contre ce benzolisme léger prédestinant à un état présorbutique ?

La connaissance du comportement du cobaye soumis au régime scorbutigène en fonction de ces diverses vitamines, ayant déjà fait l'objet de la première partie de cette thèse, facilite la compréhension de ce qui va suivre.

Le même plan et les mêmes techniques ont été utilisés. Seulement, nous insisterons davantage sur des faits peu étudiés jusqu'ici : le sort des corticostéroïdes surrénaux, de l'hémoglobine et du comportement électrophorétique du plasma sanguin. Des études préparatoires ont montré que le travail que nous imposons à nos animaux (voir technique) équivaut à peu près à leurs activités spontanées s'ils étaient libres dans un jardin. Il y a lieu de signaler, en effet, que, dans le sens physiologique strict du mot, un animal prisonnier dans une cage n'est pas normal.

La quantité de benzène mélangée à l'air ambiant correspond à celle inhalée -proportionnellement au poids corporel- par un organisme humain dans une usine de l'industrie d'extraction de corps gras, munie des dispositifs modernes d'évacuation de gaz et de renouvellement d'air.

I - ACTION PREVENTIVE DE DIVERSES VITAMINES SUR LES
LESIONS DU COBAYE SOUMIS AU REGIME SCORBUTIQUE ET
AU TRAVAIL AVEC INTOXICATION BENZENIQUE LEGERE

1°/ DOSES LIMINAIRES ACTIVES (5 mg) - (fig. 7)

Courbe pondérale.- Chez le cobaye témoin privé de vitamine C, l'intoxication benzénique détermine une baisse rapide et précoce du poids. Celle-ci se manifeste dès le 9ème jour, au lieu du 22ème jour comme chez le témoin.

L'amide nicotinique administrée dans les mêmes conditions, au lieu de provoquer normalement une accélération de la baisse de la courbe pondérale; permet son maintien et la chute ne se produit que tardivement.

L'acide ascorbique, à 5 mg par jour, permet une croissance un peu lente mais il n'y a pas de différence entre l'animal intoxiqué et le non intoxiqué.

La Nicoscorbine, à dose équivalente d'acide ascorbique, permet une meilleure croissance du cobaye à tous les points de vue, quoique l'intoxication entraîne un léger retard de celle-ci. Elle se montre donc supérieure aux deux autres vitamines. (fig. 7).

Hémoglobine.- Dans les mêmes conditions d'expérience chez le témoin, avec ou sans intoxication benzénique, le taux de l'hémoglobine ne tend à s'abaisser qu'à partir du 13ème jour et l'animal meurt vers le 19ème jour avec un taux de 60 % (tab.IV).

L'amide nicotinique détermine les mêmes phénomènes que précédemment.

L'acide ascorbique, seul, détermine chez l'animal non intoxiqué un relèvement régulier du taux de l'hémoglobine. Chez l'animal intoxiqué ce relèvement se fait beaucoup plus tardivement. Celui-ci ne se reproduit qu'à la fin de l'expérimentation, c'est-à-dire au 19ème jour.

La nicoscorbine, elle, fait digne d'intérêt, quelles que soient les conditions expérimentales, permet l'élévation très précoce du taux de l'hémoglobine (tab.IV). Là encore sa supériorité sur l'ac. ascorbique est manifeste.

Lésions scorbutiques.- A la phase réversible de la carence en vitamine C, c'est-à-dire vers le 13ème jour de régime scorbutigène, l'intoxication détermine des lésions hémorragiques plus étendues par rapport au témoin.

L'amide nicotinique, à ce stade, protège légèrement contre ces lésions. Les animaux recevant de l'acide ascorbique et de la nicoscorbine ne présentent aucune lésion macroscopique : ni hémorragie, ni mobilité dentaire.

A la phase irréversible, c'est-à-dire vers le 19me jour de la carence, l'intoxication benzénique aggrave les lésions hémorragiques chez l'animal privé de vitamines. L'amide nicotinique utilisée seule aggrave plutôt les lésions hémorragiques. De plus, l'intoxication en elle-même détermine davantage des hémorragies au niveau des viscères, en particulier du tractus digestif. La nicoscorbine, comme l'a. ascorbique, protège l'animal au régime scorbutigène contre tous les accidents et de l'avitaminose et de l'intoxication benzénique (tableau IV)

2°/ FORTES DOSES (50 mg)

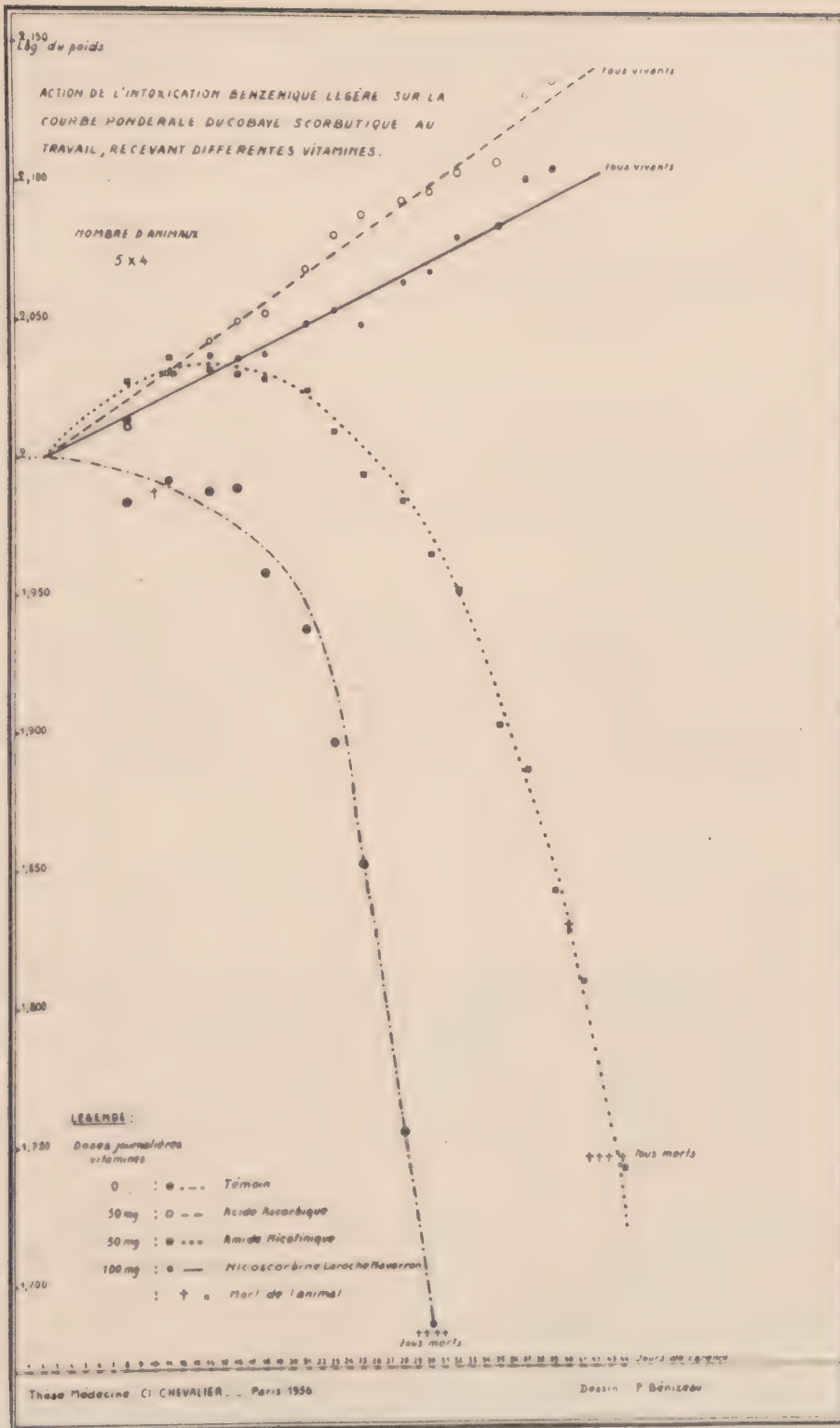
Les expériences précédentes ne concernent que des doses faibles de vitamines. Il y a lieu d'étudier le même phénomène avec des doses plus élevées permettant une charge normale de l'organisme (50 mg).

Courbe pondérale.- L'intoxication benzénique détermine chez l'animal privé de vitamines une baisse pondérale dès le 5ème jour (normalement cette chute ne s'observe qu'à partir du 15ème jour). Elle est beaucoup plus tardive chez l'animal recevant de l'amide nicotinique (22ème j.) La nicoscorbine permet, comme l'a. ascorbique, une croissance normale. (fig.8)

TABLEAU IV

Evolution du taux de l' hémoglobine						Lésions		Ob-serva-tions
Jours	I	5	9	I3	I9	au 13ème jour	au 19ème jour	
Témoins	non in-tox.	80%	80%	80%	60%	hémor-(articulaires=++++ ragies(viscérales=++) mobilité dentaire=+	hémor-(articulaires=++++ ragies(viscérales=+++ mobilité dentaire=+++	au 23ème jour tous sont morts
	in-tox.	85%	85%	77%	morts	hémor-(articulaires=++++ ragies(viscérales=++++ mobilité dentaire=+	hémor-(articulaires=++++ ragies(viscérales=++++ mobilité dentaire=++++	au 19ème jour tous sont morts
Acide nicotinique	non in-tox.	86%	86%	85%	79%	hémorragies articulaires=+++ mobilité dentaire = ++	hémor-(articulaires=++++ ragies(viscérales=++++ mobilité dentaire=++++	
	in-tox.	85%	85%	82%	75%	hémor-(articulaires=++++ ragies(viscérales=++ mobilité dentaire = +	hémor-(articulaires=++++ ragies(viscérales=++++ mobilité dentaire=++++	
Acide ascorbique	non in-tox.	87%	87%	90%	95%	pas de lésions	pas de lésions	en vie
	in-tox.	87%	85%	86%	90%	hémorragies articulaires=+	pas de lésions	en vie
Nicosi-cordine	non in-tox.	83%	82%	90%	91%	pas de lésions	pas de lésions	en vie
	in-tox.	89%	78%	85%	98%	hémorragies articulaires=+	pas de lésions	en vie

Nombre d'eneaux : 5 x 8 - Vitamines : 5mg par jour - Nbre maximum de lésions :+++++++



Lésions scorbutiques.- Chez l'animal témoin ou ne recevant que de l'amide nicotinique, intoxiqué ou non, les douleurs articulaires apparaissent dès le 12ème jour. De plus, dès le 9ème jour, pour l'amide nicotinique et un peu plus tard pour le témoin (14ème jour), la bronchite et les diarrhées s'installent et peuvent entraîner la mort.

L'administration de la nicoscorbine empêche l'apparition des troubles caractéristiques de l'avitaminose C et du benzolisme. A l'autopsie on n'observe aucune lésion caractéristique.

Hémoglobine.- A la suite de l'intoxication, l'hémoglobine baisse régulièrement, aussi bien chez le témoin que chez les animaux recevant l'amide nicotinique. Cette baisse entraîne la mort quand le taux de l'hémoglobine est autour de 60 %.

L'administration de la nicoscorbine ou de l'acide ascorbique au cobaye intoxiqué entraîne un relèvement de la concentration en hémoglobine du sang. Fait digne d'intérêt à signaler, ce relèvement se fait plus rapidement avec la nicoscorbine qu'avec l'a. ascorbique seul (tabl.V) La nicoscorbine est donc plus active que l'a.l. ascorbique.

II - ACTION CURATIVE DE DIVERSES VITAMINES SUR LES LESIONS DU COBAYE SOUMIS AU REGIME SCORBUTIGENE ET AU TRAVAIL AVEC INTOXICATION BENZENIQUE LEGERE

Les cobayes sont soumis au régime scorbutigène à partir du 7ème jour, c'est-à-dire à la période au cours de laquelle aucun signe clinique ne peut encore être décelable, sauf la baisse de la teneur de l'organisme en acide ascorbique (subcarence chimique de GIROUD et LEBLOND). Ils reçoivent quotidiennement une dose sous-liminale (0,50 mg) de diverses vitamines (amide nicotinique, acide ascorbique, nicoscorbine). Ils sont également soumis, trois fois par semaine, à une séance de travail forcé à la roue tournante comportant une inhalation à l'air libre de benzène.

TABLEAU V

Evolution du taux de l'hémoglobine et des lésions du cobaye au travail soumis au régime scorbutigène, intoxiqué au benzène et recevant 50 mg par jour de diverses vitamines

Evolution du taux de l'hémoglobine										Observations	Lésions
Jours	I	9	16	21	23	26	29	37			
Remoins carence	non intox.	92%	80%	75%	70%	67%	65%	58%		au 12ème jour : apparition douleurs articulaires	
	intox.	92%	80%	76%	68%	63%	63%			au 23ème jour : diarrhée	
Amide nicotinique intox.										12ème jour : douleurs articulaires 14ème jour : bronchite 19ème jour : congestion pulmonaire	maximum
		92%	77%	78%	75%	70%	70%	63%		12ème jour : apparition douleurs articulaires 9ème jour : bronchite 29ème jour : diarrhée sanglante	maximum en plus hémorragie sur- rénalienne et dégénérescence hépatique
Acide ascorbique intox.	92%	83%	83%	77%	83%	83%	83%	90%		état général satisfaisant	pas de lésions
nicoscorbine intox.	92%	82%	86%	83%	83%	86%	86%	90%		excellent état général	pas de lésions

— nombre d'animaux : 5x5
— vitamines : 50 mg par jour



3

nicotinic : non intoxiqué



4

nicotinic : intoxiqué



5

nicotinamide : non intoxiqué



6

nicotinamide : intoxiqué

Action curative de diverses vitamines sur l'intoxication benzénique (inhalation) du rat en état d'hypovitaminose C.
Représentation schématisée de l'évolution des hémorragies. — Nombre d'animaux : 8x3

TEMOINS
O

A. NICOTINIQUE (1)
0,50 mg par jour

A. ASCORBIQUE (2)
0,50 mg par jour

NICOSCORBINE (3)
correspondant à 0,50 mg par jour
de A. ascorbique et d'A. nicotinique

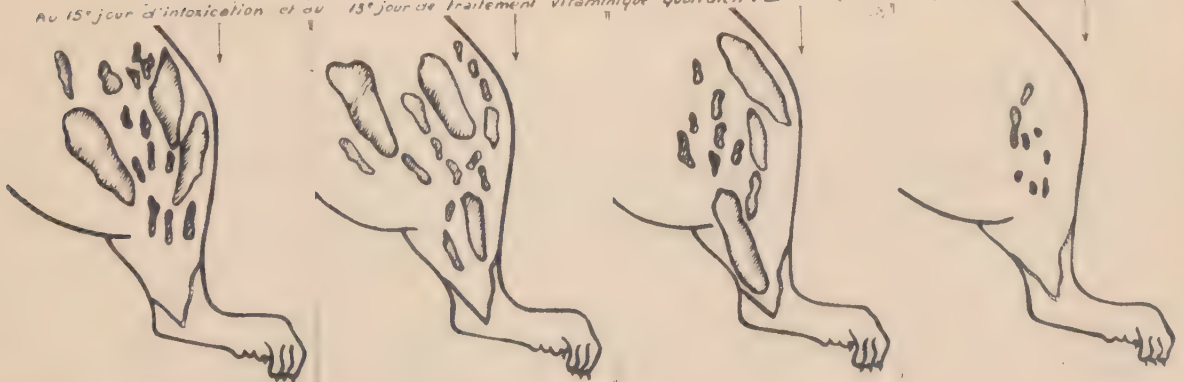
Au 1^{er} jour d'intoxication et du 7^{er} jour de traitement vitaminique quotidien. — 15^{er} jour de régime scorbutique.



Au 11^{er} jour d'intoxication et du 9^{er} jour de traitement vitaminique quotidien. — 19^{er} jour de régime scorbutique.



Au 15^{er} jour d'intoxication et du 13^{er} jour de traitement vitaminique quotidien. — 22^{er} jour de régime scorbutique.



Jean-Claude CHEVALLIER — Thèse de médecine — PARIS 1956.

- 1: A. nicotinique
- 2: A. ascorbique
- 3: Nicoscorbine

HOFFMANN LA ROCHE
LAROCHÉ NAVARRON

Il y a lieu d'abord de signaler que les études préliminaires nous ont permis de constater que le cobaye au repos et non soumis à l'intoxication benzénique mais recevant la même dose liminaire d'acide ascorbique ou de nicoscorbine ne présente que très peu de lésions hémorragiques.

L'examen de cette figure montre qu'au fur et à mesure de l'avancement de l'expérimentation, les lésions hémorragiques s'aggravent chez le témoin, ce qui est normal.

L'amide nicotinique n'a aucun effet curatif et même tend à aggraver les lésions.

A la dose utilisé, l'acide ascorbique atténue les lésions, mais se trouve incapable de les juguler.

C'est avec la nicoscorbine que l'on obtient le meilleur résultat. Cette vitamine fait complètement disparaître les lésions au 11ème jour d'intoxication. A la fin de l'expérimentation, on n'a assisté qu'à des lésions discrètes, comme s'il s'agissait d'un animal au repos non intoxiqué. L'utilisation de cette dose liminaire (0,50 mg) était nécessaire, car des expériences préparatoires ont montré qu'à partir de 2 mg. la nicoscorbine empêche complètement l'apparition des troubles, ce qui n'est pas le cas pour l'acide ascorbique et encore moins pour l'amide nicotinique.

III - INFLUENCE DE DIVERSES VITAMINES SUR LA COURBE ELECTROPHORETIQUE DU COBAYE SCORBUTIQUE AU TRAVAIL ET SOUMIS A UNE INTOXICATION BENZENIQUE LEGERE

H. CHALOPIN a montré que le scorbut entraîne une modification qualitative et quantitative des protéines sériques du cobaye.

On sait que le métabolisme des protéines sériques est perturbé aussi bien au cours du scorbut que par l'intoxication benzénique seule. Il se manifeste, grosso modo, par une baisse du taux de l'albumine.

Nous avons étudié le même problème en fonction de ces trois vitamines. Nous confirmons les résultats antérieurs de CHALOPIN : le rapport Albumine/globulines diminue de 20 % au cours du scorbut. Chacune des fractions protéiques du sérum scorbutique diffère qualitativement de la fraction homonyme du sérum normal. En effet, la mobilité de chaque fraction protéique du sérum scorbutique s'exprime par un nombre plus petit que celui qui caractérise la fraction correspondante du sérum normal. Cette particularité suggère, comme H. CHALOPIN l'a très bien remarqué, que la vitamine C est nécessaire à une orientation normale des synthèses de protéines.

L'amide nicotinique n'a aucune action décelable.

La nicoscorbine relève le taux de l'albumine et ramène à la normale la vitesse de migration des globulines. Il en est de même pour l'a. ascorbique.

En superposant les fig. X et XI, on constate que l'intoxication benzénique détermine une perturbation de la courbe électrophorétique du plasma. On assiste d'abord à une grande dispersion des points -en particulier ceux des globulines α -, au lieu d'être groupés, ce qui indiquerait une grande instabilité des protéines. Mais le fait le plus marquant est l'abaissement du rapport Albumine/Globulines dès qu'il y a intoxication benzénique, si minime soit-elle, comme le cas considéré.

En examinant de près les courbes, on se rend compte qu'il ne s'agit pas d'une augmentation des globulines, mais d'une véritable baisse des albumines.

L'amide nicotinique ne corrige pas cet abaissement ; il faut pour cela soit la nicoscorbine soit l'acide ascorbique. Ces deux vitamines relèvent le taux de l'albumine sérique abaissé par le scorbut et l'intoxication benzénique.

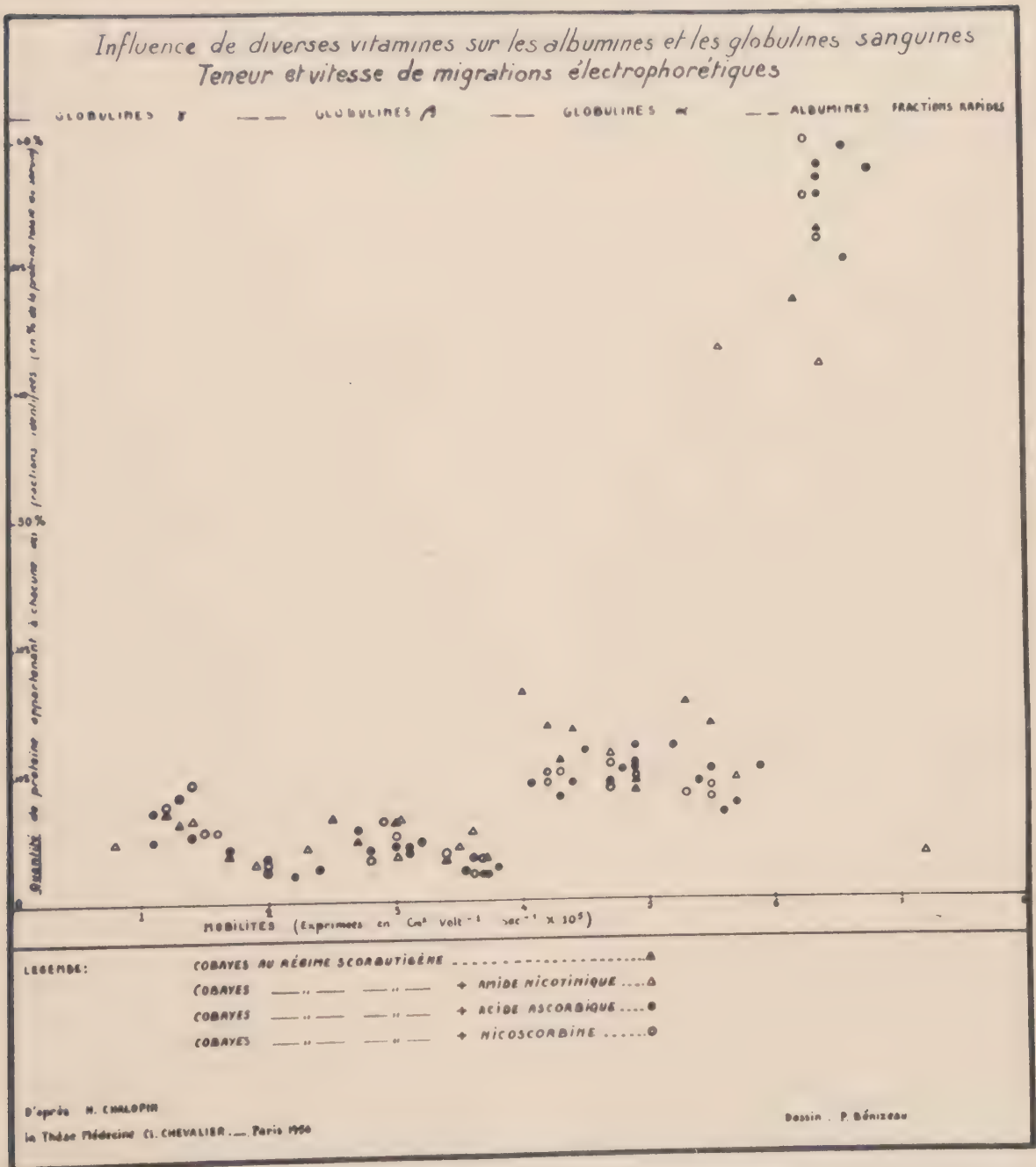


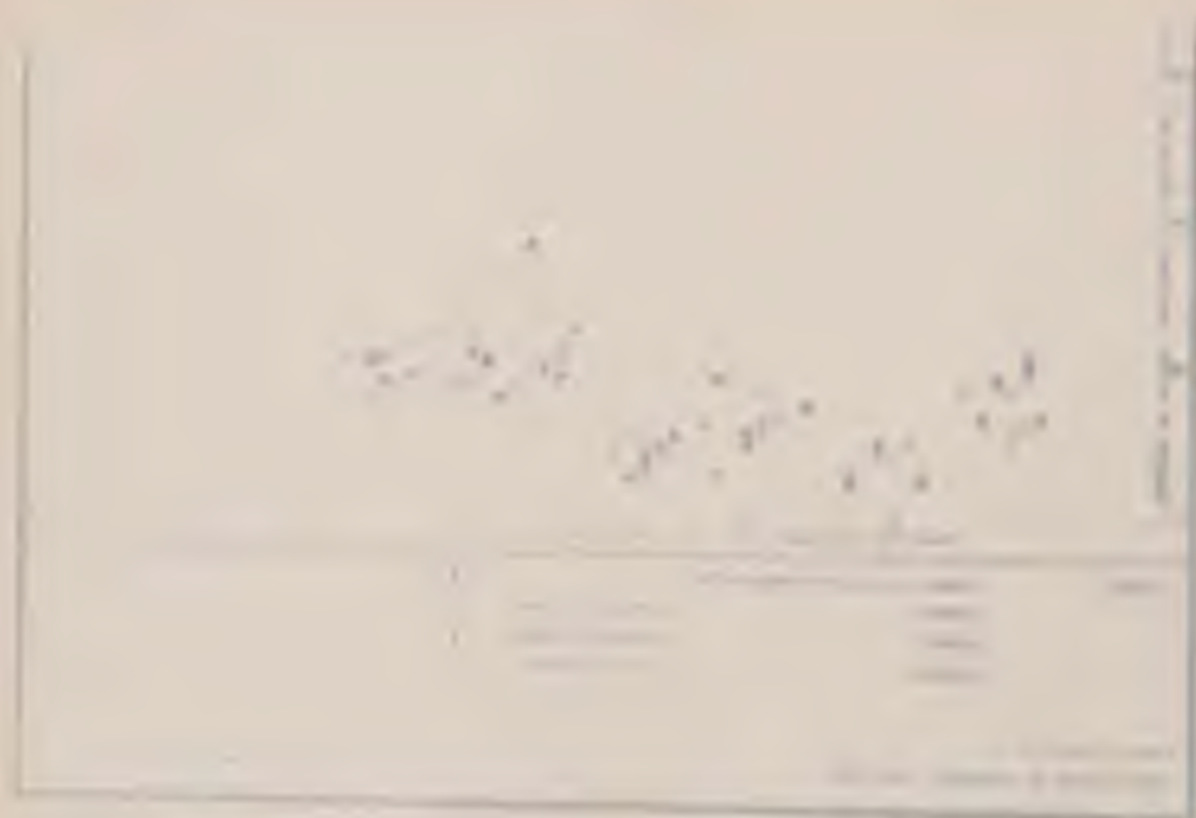
fig. 10

Influence de l'intoxication benzénique sur les albumines et les globulines sanguines.
Teneur et vitesse de migrations électrophorétiques. On assiste à un abaissement de leur taux.



D'après M. CHALOPIN
in Thèse Médecine Cl. CHEVALIER — Paris 1956

Dessin : P. BÉLIEREAU



IV - ACTION DES DIVERSES VITAMINES SUR LE SORT DES
CORTICOSTEROIDES AU COURS DE L'INTOXICATION BENZENIQUE
LEGERE DU COBAYE SOUMIS AU REGIME SCORBUTIGENE

Le signe le plus précoce du scorbut est la grande fatigabilité. Or, on connaît le rôle important de la vitamine C dans le travail musculaire, dont le processus physiologique est en grande partie régi par la corticosurrénale (A. GIROUD et A.R. RATSIMAMANGA). L'acide ascorbique est nécessaire dans le processus de synthèse et de métabolisation de l'hormone surrénale (RATSIMAMANGA, NIGEON-DUREUIL, RABINOWICZ, RAHANDRAHA).

Il y a donc lieu d'étudier le comportement des CST au niveau de la surrénale du cobaye en fonction de ces diverses vitamines et de l'intoxication.

D'abord, nous attirons l'attention sur le fait qu'un syndrome de dysfonctionnement surrénalien n'est pas seulement caractérisé par une variation quantitative globale des CST totaux mais surtout par une variation qualitative et une perturbation des rapports entre ceux contenus dans un extrait total physiologiquement actif. C'est ce que l'équipe du Laboratoire de M. RATSIMAMANGA a démontré au cours du scorbut expérimental. On peut observer des signes d'insuffisance surrénale avec des taux élevés de CST globaux. La différence réside dans le fait que les rapports entre ceux-ci ne sont pas les mêmes que normalement.

On sait que la surrénale contient au moins 29 CST connus, dont 8 au moins sont réputés physiologiquement actifs. Ceux-ci présentent chimiquement des caractères définis : présence d'une double liaison éthylénique en C3-C4 et d'une fonction α -cétoïque en C21. De plus, la présence d'un atome d'oxygène en C11 ou d'une hydroxyle en C17 peut lui conférer une propriété spéciale : action sur le métabolisme protéino-glucidique, se traduisant physiologiquement par une meilleure résistance aux agressions (froid, fatigue), à l'inverse des minéralo-corticoïdes dépourvus d'O en C11 et qui agissent plutôt sur le métabolisme hydrique.

Phase réversible de la carence C

La fig. XII montre que la surrénale du cobaye, au 13ème jour de régime scorbutigène, c'est-à-dire encore relativement riche en acide ascorbique, contient trois CST complets, c'est-à-dire présentant à la fois les deux fonctions $\Delta 4C3$ et α cétol en C_{21} (caractéristique d'activité physiologique) et deux incomplets.

La surrénale de l'animal recevant de l'amide nicotinique en présente 5 complets et 2 incomplets ; celle recevant de l'acide ascorbique 6 complets et 2 incomplets. C'est au niveau de la surrénale du cobaye traité avec la nicoscorbine que l'on décèle le maximum de corticostéroïdes : 6 complets et 3 incomplets. Là encore c'est la nicoscorbine qui permet le meilleur rendement. L'intoxication benzénique entraîne, dans tous les cas, une diminution du nombre des CST complets et l'apparition des incomplets. Il semble que c'est surtout la chaîne latérale en C_{21} (fonction α cétolique) qui est touchée en disparaissant, quoique la fonction $\Delta 4C3$ peut l'être également.

Phase terminale irréversible de la carence C (28 jours) fig. XIII.

Au point de vue qualitatif, on observe à peu près le même phénomène qu'au cours de la phase réversible. On décèle au niveau de la surrénale du cobaye traité avec la nicoscorbine 6 CST complets tandis que celle de celui qui ne reçoit que de l'acide ascorbique n'en contient que quatre et l'amide nicotinique trois seulement.

Le dosage quantitatif des CST globaux est encore plus instructif. Après leur isolement par le réactif de GIRARD, la surrénale du cobaye recevant de l'amide nicotinique contient cinq fois plus de CST cétoniques que celle du témoin ; celle du cobaye traité par l'acide ascorbique neuf fois. Fait digne d'intérêt, la surrénale du cobaye intoxiqué mais traité avec la nicoscorbine contient vingt fois plus de CST que celle du témoin. Ces vitamines, dont en particulier la nicoscorbine, économisent ou protègent les CST actifs de la surrénale contre l'effet nocif du benzène. Il y a lieu de remarquer que celui-ci, même à très faible dose, perturbe déjà le métabolisme des corticostéroïdes.

Sort des corticostéroïdes surrénaux au cours de l'intoxication benzénique (inhalation) chez le Cobaye scorbutique traité par diverses vitamines (28 jours de régime scorbutigène)

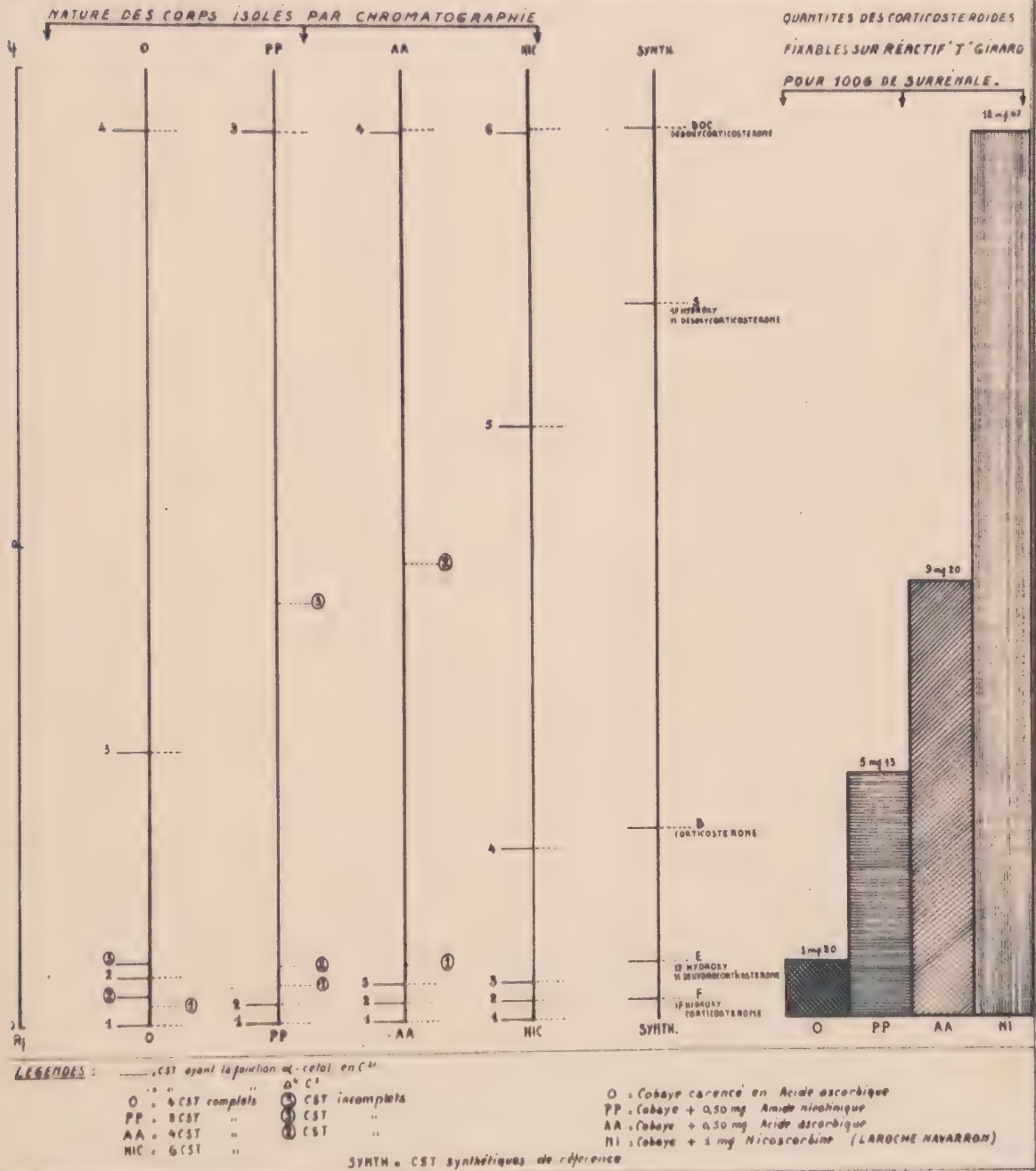
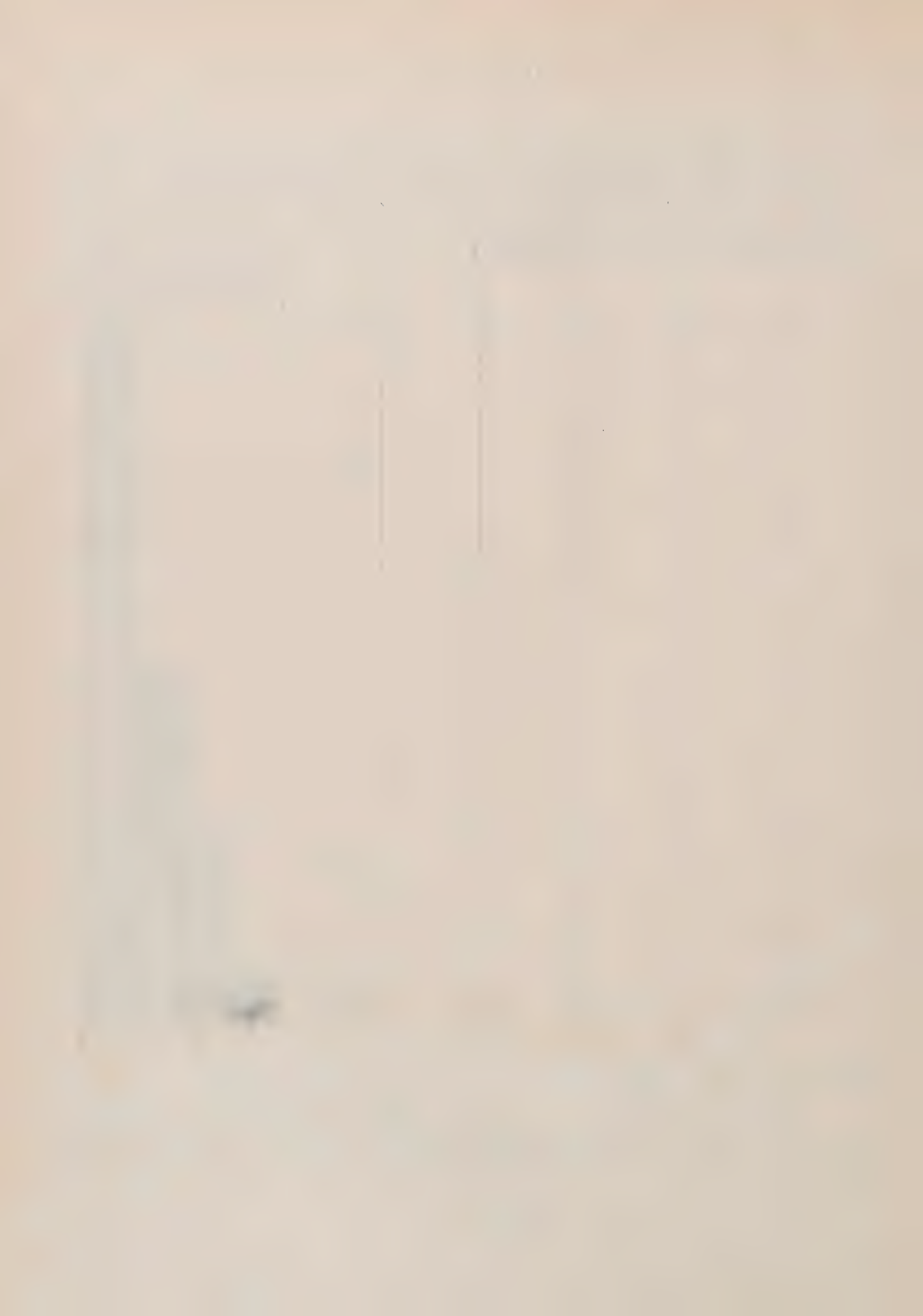
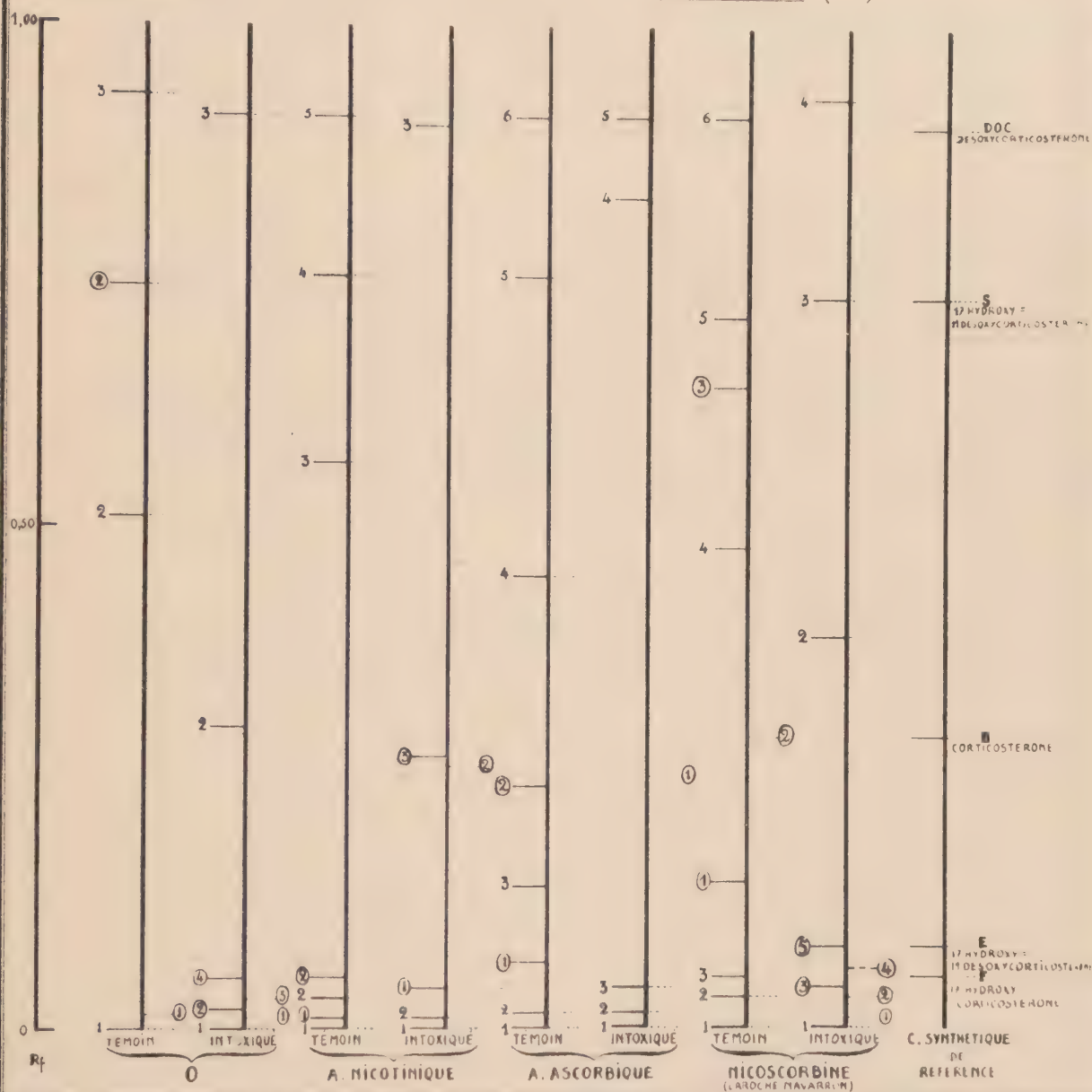


fig. 12



INFLUENCE DE L'INTOXICATION BENZÉNIQUE SUR LES CORTICOIDES SURRÉNAUX CHEZ LE COBAYE EN ETAT D'HYPOVITAMINOSE "C". (13 jours de régime scorbutigène) NOMBRE D'ANIMAUX : (5x8)

NOMBRE D'ANIMAUX : (5 x 8)



LEGENDE

— CST ayant la fonction α^2 C ² .		— CST ayant la fonction α -catalent ²	
0	TÊMOIN : 3 CST complets, (2) CST incomplets. INTOXIQUE : 3 CST —, (4) CST —	TÊMOIN : 6 CST complets, (2) CST incomplets. INTOXIQUE : 5 CST —, (1) CST —	
A.M.	TÊMOIN : 5 CST —, (2) CST — INTOXIQUE : 3 CST —, (3) CST —	TÊMOIN : 6 CST —, (3) CST — INTOXIQUE : 4 CST —, (5) CST —	

On voit nettement que l'infatigabilité benzémique fait disparaître un certain nombre de corticostéroïdes. C'est toujours la muscorbine qui permet d'obtenir le meilleur rendement en corticostéroïdes.

D'après A. R. RATSIMAMANGA et coll.

D'après A. H. MATSIHAFIANGA et coll.
in *Thèse Médecine* Cl. CHEVALIER, — Paris 1956.

Dessin P Benzeau

Fig. 13

Par ces résultats on note le rôle essentiel de la surrénale dans l'intoxication benzénique. La nicoscorbine, intervenant dans l'élaboration des CST actifs, permet une meilleure défense de l'organisme, ce qui explique la vigueur particulière des cobayes traités par cette vitamine (voir 1ère partie).

En résumé, la seconde partie de cette thèse permet de démontrer, chez le cobaye au régime scorbutigène, qu'au cours d'un travail de moyenne intensité soumis à un léger benzolisme, en dehors des lésions hémorragiques aggravées par cette intoxication, on constate une série de troubles qui ne sont décelables que par la méthode biochimique : baisse de l'hémoglobine, perturbation du comportement électrophorétique du sérum sanguin et celle du métabolisme des corticostéroïdes. L'amide nicotinique ne corrige pas ces troubles ; quelquefois elle les aggrave même. L'acide ascorbique les corrige en partie mais c'est la nicoscorbine qui permet leur disparition.

La nicoscorbine constitue donc un facteur antitoxique permettant à l'organisme de lutter contre les agressions. Elle agit surtout en maintenant un fonctionnement normal de la corticosurrénale.

CONCLUSIONS ET RESUMES

Après avoir confirmé, comme l'avaient établi BUU HOI et RATSIMAMANGA et leurs collaborateurs, que la nicoscorbine ou nicastubine est un corps bien défini, différent de ses deux constituants (l'amide nicotinique et l'acide ascorbique), nous avons étudié certaines propriétés biochimiques de ce corps sur le jeune cobaye soumis à un régime scorbutigène.

A cet effet, l'étude de l'action de cette nouvelle vitamine vis-à-vis d'une légère intoxication benzénique chez l'animal soumis à un travail modéré mérite d'attirer l'attention.

Nous avons surtout insisté sur deux points, peu étudiés jusqu'ici :

1°) les troubles sanguins, en particulier ceux de l'hémoglobine et du comportement électrophorétique du sérum.

2°) les perturbations des corticostéroïdes de la surrénale (on sait que cet organe est la clé de la défense de l'organisme contre les intoxications).

COMPORTEMENT DE L'ANIMAL AU REPOS NON INTOXIQUE PAR LE BENZENE

Par la méthode préventive, on peut démontrer que la nicoscorbine garde entièrement ses propriétés antiscorbutiques car avec une dose quotidienne de 5 mg, administrée à des cobayes mâles de 150g pendant plus de 45 jours, on n'observe ni lésions scorbutiques ni dysfonctionnement surrénalien.

Les animaux se montrent plus vigoureux que ceux qui reçoivent seulement l'acide ascorbique.

L'amide nicotinique, utilisé isolément pendant la phase réversible du scorbut expérimental, constitue un élément d'épargne pour l'acide ascorbique ; c'est ce que les dosages chimiques au niveau de la surrénale révèlent.

Une fois la réserve en acide ascorbique de l'organisme épuisée, l'amide nicotinique accélère l'évolution du scorbut expérimental : baisse pondérale plus rapide ; lésions articulaires, dentaires et viscérales plus précoces et hémorragies plus étendues ; l'issue fatale est également accélérée.

La nicoscorbine, à dose équivalente d'acide ascorbique, se montre supérieure à ce dernier pour empêcher l'évolution du scorbut expérimental : la croissance se fait mieux ; l'animal est plus vigoureux. Si on le sacrifie on n'observe aucune lésion caractéristique de l'avitaminose C.

La méthode curative démontre également que si l'on administre l'amide nicotinique et la nicoscorbine à doses sous-liminales d'activité physiologique de l'acide ascorbique, c'est avec la nicoscorbine que l'on obtient le maximum d'efficacité : les lésions articulaires ou hémorragiques disparaissent plus tôt ; le taux de l'hémoglobine remonte plus rapidement et le comportement biochimique de la surrénale se rapproche davantage de l'état normal (charge en acide ascorbique et en corticostéroïdes). L'amide nicotinique seul ne fait qu'accentuer les lésions et précipiter la mort.

Enfin la méthode dite de charge préalable permet de conclure que l'effet biochimique de la nicoscorbine est spécifique. Il ne s'agit ni d'un phénomène de neutralisation ni de synergisme et encore moins d'addition.

COMPORTEMENT DE L'ANIMAL AU TRAVAIL SUBISSANT UNE LEGERE INTOXICATION BENZENIQUE

L'intoxication benzénique entraîne toujours une accentuation des lésions scorbutiques ; dans de telles conditions, l'action préventive de la nicoscorbine (5mg) est très nette. La courbe pondérale est la meilleure avec la nicoscorbine ou l'acide ascorbique qui, tous deux, permettent une croissance normale aussi bien chez les carencés purs que chez les carencés intoxiqués ; ce qui n'est pas le

cas pour les animaux témoins : sans intoxication la chute pondérale (arrêt de croissance) ne se fait qu'au 22ème jour tandis qu'elle se manifeste déjà vers le 9ème jour chez l'animal intoxiqué.

Le taux de l'hémoglobine chez le témoin, avec ou sans intoxication, s'abaisse à partir du 13ème jour et n'atteint plus que 60 % au moment de la mort qui survient vers le 19ème jour. Seule la nicoscorbine, dans les deux cas, permet précocément l'élévation du taux de l'hémoglobine si on compare son action avec l'acide ascorbique et l'amide nicotinique.

En ce qui concerne les lésions scorbutiques, la protection est complète chez tous les animaux recevant de l'acide ascorbique ou de la nicoscorbine. Ce qui n'est pas le cas avec l'amide nicotinique qui, lui, les aggrave, quoiqu'il possède un léger effet protecteur contre les hémorragies.

L'étude du traitement des troubles engendrés par l'intoxication benzénique chez le cobaye soumis au régime scorbutigène est instructive. Comme les expériences préliminaires ont permis de le constater chez le cobaye carencé en vitamine C intoxiqué mais au repos, il n'apparaît pas de lésions hémorragiques avec des doses liminaires d'acide ascorbique. Ces lésions se révèlent et s'aggravent quand on soumet l'animal à la marche forcée.

Les doses liminaires de nicoscorbine ont l'effet le plus sensible puisqu'il suffit de donner une dose de 0,002 g pour qu'elle empêche l'apparition de toutes lésions. Ce qui n'est pas le cas pour l'acide ascorbique et encore moins pour l'amide nicotinique.

On connaît les répercussions du scorbut et de l'intoxication sur le sang. L'étude électrophorétique du plasma sanguin nous a montré qu'avec ou sans intoxication la nicoscorbine seule -comme l'acide ascorbique- permet le relèvement du taux de l'albumine qui se trouve abaissé chez l'animal scorbutique.

C'est l'étude du comportement biochimique de la surrénale qui mérite, à tous les égards, d'attirer l'attention.

C'est encore la surrénale du cobaye recevant la nicoscorbine qui, quantitativement et qualitativement, se montre supérieure à celle du cobaye recevant l'acide ascorbique ou l'amide nicotinique : présence en nombre plus élevé des corticostéroïdes actifs, c'est-à-dire présentant les deux fonctions Δ^4 C³ et α cétoïque en C₂₁ dans leurs molécules. Cet effet bénéfique s'obtient aussi bien chez l'animal au repos que chez celui qui est au travail et encore plus chez l'intoxiqué, quel que soit l'état scorbutique.

Il semble donc, d'après l'ensemble de ces études, que la nicoscorbine, corps nettement individualisé, possède au plus haut degré la propriété de sauvegarder l'organisme des désordres engendrés par une carence vitaminique C qui peut, on le sait, survenir et se révéler dans le cas d'une intoxication benzénique même légère.

Cette action de la nicoscorbine peut s'expliquer par sa constitution même. Il est plus que vraisemblable que la forme active de l'amide nicotinique et de l'acide ascorbique, en tant qu'agents oxydoréducteurs entrant dans certains systèmes diastasiques, se présente dans la cellule sous forme de nicoscorbine ; celle-ci peut être plus ou moins liée aux hormones corticosurrénales. Comme la surrénale constitue un des organes clés dans la lutte contre les agressions, la connaissance des faits expérimentaux rapportés dans cette thèse ouvre un horizon nouveau dans l'étude de l'action des complexes vitaminiques sur le mécanisme intime des processus enzymatique régissant la métabolisation des corticostéroïdes.

Les hormones corticosurrénales n'agissent qu'en présence d'une série de vitamines, en particulier la nicoscorbine, comme les récents travaux de RATSIMAMANGA, ERSHOFF, LEFEBVRE, BOISSELOT et autres l'ont démontré.

Sur le plan pratique, grâce à la découverte de la nicoscorbine, qui se comporte comme l'un des meilleurs facteurs antiscorbutiques connus, l'arsenal thérapeutique s'est enrichi d'un nouvel outil digne d'intérêt. L'action de ce corps ne se limite pas seulement dans ses propriétés essentiellement vitaminiques. En effet on sait qu'ils agissent

d'un agent capable de stimuler la défense naturelle de l'organisme, grâce à son action sur le système surrénalien.

C'est ainsi qu'il se montre actif contre la tuberculose expérimentale du cobaye.

Son usage en clinique, dans diverses maladies, se répand de plus en plus depuis quatre ans, à la suite des travaux originaux entrepris par une équipe de la Recherche Scientifique Française dont nous avons l'honneur de faire partie.

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris :

J. SARRAILH

Le Doyen de la
Faculté de Médecine

L. BINET

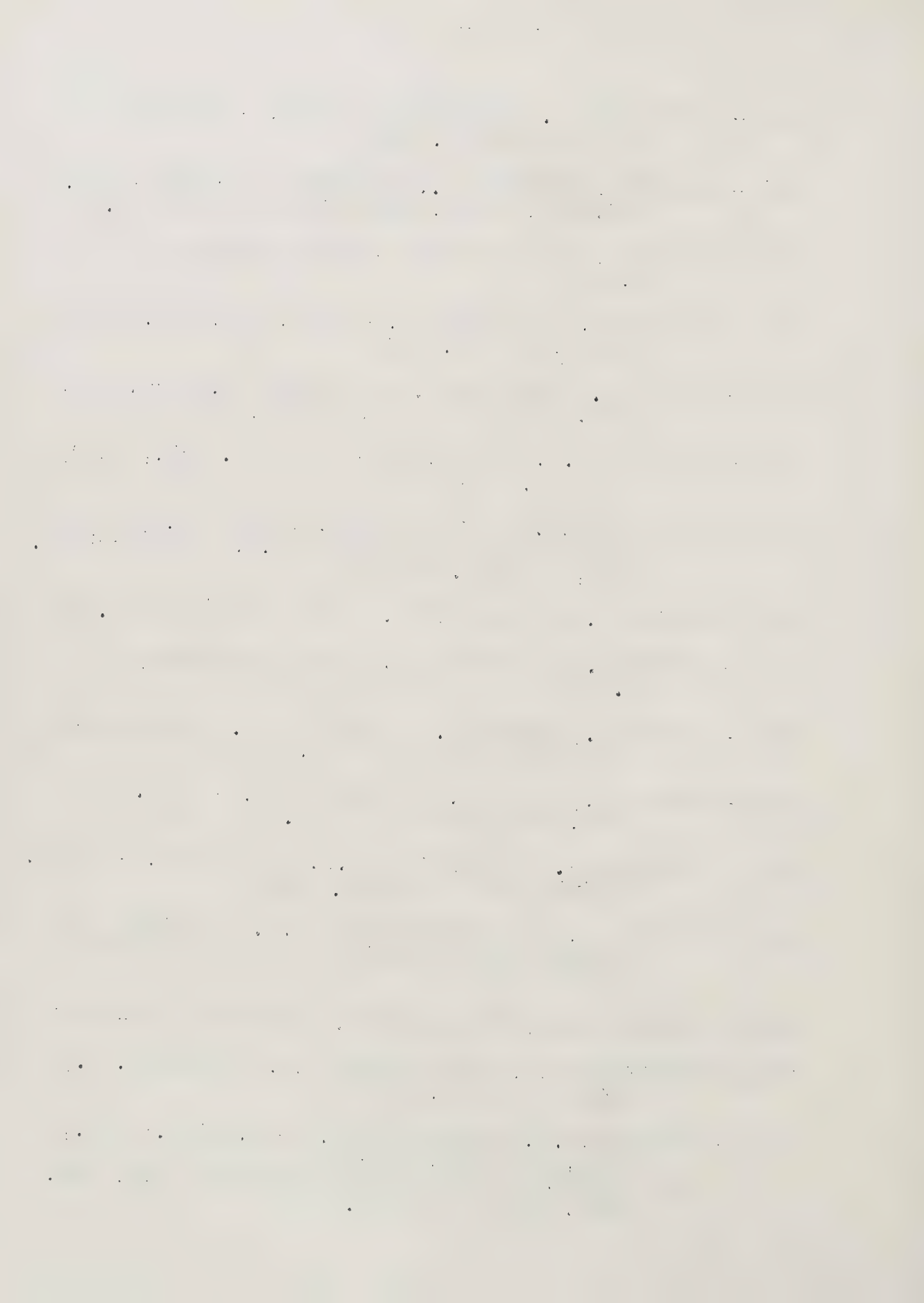
Le Président de la thèse

J. VERNE

B I B L I O G R A P H I E

- (1) - AVY, VALLAUD et ECK - Arch. malad. profes. 1944-1945, Tome 6, n° 5 p. 199
- (2) - BAILEY, BRIGHT et JASPER - J. Amér. chem. soc. 1945 n° 67 p. 1184
- (3) - BERNARD-PICHON - Sang, 1942-1943, n° 6 p. 340
- (4) - BERNARD J. et Coll. - Sem. hôp. Paris 22 mai 1949 n° 38, p. 1634
- (5) - BINET L... Comte M. et BOURLIERE F. - B.M. Soc. méd. hôp. Paris 1945 n° 8, 9, 10 p. 118
- (6) - BERNARD J. et BASSET A. - Sang 1946, Tome 17, n° 2 p. 120
- (7) - BOUSSER J. et ALBAHARY C. - Arch. mal. prof. 1952 Tome 13, n° 1 p. 20
- (8) - BUU-HOÏ (Ng), RATSIMAMANGA (A.R.), XUONG (N) et NIGEON-DUREUIL (M) - Bull. Soc. chim. biol. 1953, n° 35 p. 326
- (9) - BUSH (I.E.) - Biochem. J., 1952, n° 50 p. 370-379
- (10) - BUSH (I.E.) - Ciba Found. Colloq. Endocrinol., London, 1953, n° 5 p. 203-215
- (11) - BURTON (R.B.), ZAFFARONI (A.) and KEUTMANN (E.H.) J. Biol. chem., 1951, n° 193 p. 769-779
- (12) - CATHALA, BOLGERT et GRENET - Soc. méd. hôpit. 1936 12 décembre.
- (13) - CHEVALLIER P., LAMOTTE M. et UMDENSTOCK - Sang, 1942-1943, n° 7 p. 391
- (14) - CHEVALLIER P., MOUTIER F. - Sang 1947, Tome 18, n° 2 p. 102

- (15) - CHEVALLIER P. et DESOILLE P et H. - Sang 1947 -
Tome 18, n° 2 p. 126
- (16) - DEROBERT, TRUFFERT J., HADENGUE et L'ETHE - Ann.
méd. lég. - mai, juin, juillet 1946 - p.136
- (17) - DESOILLE, MERLIES (me) - Sang 1944-1945 n° 7
p. 484
- (18) - DESOILLE H. et LAURENT H. - Arch. mal.prof. 1946
Tome 7, n° 2 p. 113
- (19) - DROUET L., PIERQUIN L. et GAUTHIER G. Arch. mal.
prof. - 1946, Tome 7, n° 5 p. 390
- (20) - DORFMAN (R.I.) - Ann. New-York Acad. Sci., 1949,
n° 50, p. 556-575
- (21) - DORFMAN (R.I.), SHIPLEY (R.A.), ROSS (E.),
SCHILLER (S) and HORWITT (B.N.) - Endocrinol.
1946, n° 38 p.189-196
- (22) - DUVOIR M. et DEROBERT L. - Sang 1942, n° 5 p. 267
- (23) - DUVOIR M. et DEROBERT L. - Sang 1942-1943, n° 7
p. 384
- (24) - DUVOIR M., LEROUX H. et DEROBERT L. - Presse méd.
2 décembre 1944, n° 19 p. 289
- (25) - DUVOIR M., FABRE A. et DEROBERT L. - Arch. mal.
prof. 1946, Tome 7 n° 2 p. 77
- (26) - FORSSMAN S. et FRYKHOLM, K.O. - Acta méd. - scand.
30 juin 1947 - n°128 p. 256
- (27) - GIROUD (A.) et RATSIMAMANGA (A.R.) - Acide
ascorbique et vitamine C - 1 vol. Hermann
Editeur 1942
- (28) - HAGEN - Arch. für Gewerb U. Gewerbhyg 1938-6 mai
- (29) - HAGEDORN (H.C.) und JENSEN (B.N. - Biochem. Z.,
1923, n° 135 p. 46-58
- (30) - HEARD (R.D.H.) and SOBEL (H.) - J. Biol. Chem.,
1946, n° 165 p. 687-698
HEIM de BALSAC, TERRAULT et ROUBINET - C.R. Soc.
Biol. 1940, n° 211 p. 363



- (31) - HEMPHILL (R.E.) and REISS (M.) - Endocrinol.,
1947, n° 41 p. 17-20
- (32) - HOFFMANN (H.) et STAUDINGER (Hj) - Biochem. Z.,
1951, n° 322 p. 230-236
- (33) - LAMBIN - Arch. belge méd. Soc. hyg. mars 1946,
n° 1 p. 25
- (34) - LIBOVITZKY O. et SEYFRIED H. - Wien, Klin Wschr
5 juillet 1940, n° 27 p. 543
- (35) - MARTINI G.A., DEUTSCH - méd. Wschr., 25 mai
1951, n° 21 p. 714
- (36) - MEYER - Klin Wschr 1939, p. 704
- (37) - MILHORAT - Proc. Soc. exp. biol. and. méd. 1944
n° 55 p. 52
- (38) - MIGNOLET - Médecin d'usine juin 1948 - p. 239
- (39) - MILTON - Brit. - J. Ind. méd. 1945, n° 2 p. 36
- (40) - MOUTON (J.), CHALOPIN (H.) et RABINOWICZ (M) -
Bull. Soc. chim. biol. 1956, n° 38 p. 205
- (41) - NAJER (H.) et GUEFET (R.) - Ann. Pharm. française
1954, n° 12 p. 712
- (42) - NIGEON-DUREUIL (M.), RABINOWICZ (M.), RAHANDRAHA
(T.) et RATSIMAMANGA (A.R.) - Therapie,
1954, n° 9 p. 481
- (43) - NIGEON-DUREUIL (M.), RABINOWICZ (M.) et
RATSIMAMANGA (A.R.) Congrès de Physiologie
de langues françaises - J. Physiol. Paris
1956, n° 48 p. 674
- (44) - FICARD D. - Arch. mal. prof. 1946, Tome 7, n°1
p. 12
- (45) - FICARD D., BOURRET J. et PEILLARD (Melle) -
Arch. mal. prof. 1944-1945, Tome 6, n° 4
p. 137
- (46) - PFIFFNER (J.J.), VARS (H.M.) and TAYLOR (A.R.)
J. biol. chem., 1934, n° 106 p. 625-638

- (47) - RAHANDRAHA (T.) et RATSIMAMANGA (A.R.) - Bull.
Soc. Chim. biol., 1955, n° 35 p. 301-306
- (48) - RATSIMAMANGA (A.R.) - Bull. Soc. hyg. alim. 1950
vol. 38 n° 4, 5 et 6
- (49) - RATSIMAMANGA (A.R.) et NIGEON-DUREUIL (M.) Bull.
Soc. chimie biol. 1956, n° 38 p. 183
- (50) - SELYE (H.) and SCHENKER (V.) - Proc. Soc. Exper.
biol. S méd., 1938, n° 39 p. 518-522
- (51) - STAUDINGER (H.) und SCHMEISSER (M.) - Hoppe
Seyler's Zeitsch f. Physiol. chem., 1948,
n° 283 p. 54-63
- (52) - TAIBOT (N.B.), SALTZMAN (A.H.), WIXOM (R.L.)
and WOLFE (J.K.) - J. biol. chem., 1945,
n° 160 p. 535-546
- (53) - SOUMERAI S. - Rev. méd. suisse Rom. 1953, 73
n° 4 p. 251
- (54) - STERBOUL M. - Arch. mal. prof. 1952, Tome 13
n° 5 p. 472
- (55) - TARA S., TRUFFERT L., LAMBERTON J.N., DELPLACE Y.
(Melle) et CAVIGNEAUX A. - Arch. mal. prof.
1952, Tome 13 n° 6 p. 549
- (56) - TRUFFERT L. et LEBBE J. - Trav. Vème congrés
Techn. Nat. sec. soc. hyg. Trav. Strasbourg
1954, p. 147
- (57) - VEIEZ (E.) et DELTOUR (G.) - Ann. Endocrinol.,
Paris, 1952, n° 13 p. 815-822
- (58) - WEIDNER - Méd. Klin 1939, p. 693
- (59) - WEIL - Bull. soc. méd. Paris 1940, n° 13, 14,
15 p. 233
- (60) - WENNER (W.) J. Org. Chem. 1949, n° 14 p. 22
- (61) - ZAFFARONI (A.) and BURTON (R.B.) - J. biol. chem.
1951, n° 193 p. 749-767

